ISSN : 0048 – 7848

VOL. 104 IULIE – SEPTEMBRIE Nr. 3
2000

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI
DIN IAȘI

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicatii.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Deseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI
EDITURA POLIROM IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Sinitchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

Odetta Duma: Pretest and Posttest Evaluation of a HIV/AIDS Educational Program for Adolescents 95
Gr. D. Mihalache, Anca Indrei, Gr. Mihalache, Norina Forna, C. Bălteanu: The Importance of the Anthropologic Study in the Stomatognat System Morfological Changes Through Time 101
Rodica Cuciureanu, Anca Urzică, Mariana Voitcu, Aurelia Antoniu: Assessment of Daily Aluminum intake by Food Consumption 107
Ana Ţarcă: Pathology of Dermatoglyphics in Ocular Affections 113

CASE REPORTS

F. Filip, D.G. Goţia, S.G. Aprodu, A. Vlad, Anca Savu, B. Savu, T. Bejenaru: Intestinal Occlusion by Persistence of the Omphalo-Enteric Conduct in a 10 Years Old Child 119
V. Ambăruş, A. Cosovanu: Hemorrhagic Risk Factors During Beta-Lactam Antibiotics Therapy 123
F. Mitu, M. Voloşciuc, Magda Mitu, Cătălina Arsenescu, Oana Arhire, G.I. Pandele, M. Covic: Goldenhar Syndrome 127
C. Dănăilă, Maria Sultana Mihailovici: Castleman's Disease 133

TEHNIQUES AND METHODS

Marie-Jeanne Aldea, M. Onofriescu, Irina Brănişteanu, Maria Bendescu, Liliana Docan, Maria Rusu, G. Naum, Tamara Bostaca: Scintigraphy in Breast Cancer 143
Al.D. Ciochină, Gh. Iacob, N. Rezlescu: The Use of High Gradient Magnetic Separation (Hgms) in Obtaining Red Blood Cells Mass 151

PH.D. THESIS

pp. 157-158

FROM THE HISTORY OF MEDICINE IN IASI

E. Târcoveanu, I. Chiriac: History of Romanian Surgery (III) 159
Eugenia Duca: Professor Matei Balş (1905-1989) - Frend and Fond of Iaşi 167

S.M.N. LIFE

pp. 171-172

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Mirea Chifan 173

* * *

News: 10, 13-14, 20, 30, 36, 50, 62, 70, 82, 90, 94, 100, 105-106, 118, 126, 132, 142, 150, 156, 165-166, 170

EDITORIALE

PROIECTUL GENOM UMAN - IMPLICAŢII MEDICALE

M. Covic, Mona Buhuşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Umană

Trăim într-o nouă eră - cea a **Medicinii Moleculare**. Până în urmă cu câţiva ani, genetica medicală şi medicina moleculară erau domenii restrânse, înţelese şi abordate doar de câţiva specialişti, în special din cercurile academice. Chestionaţi în legătură cu familiaritatea lor cu aspectele moleculare şi genetice ale patologiei umane, cei mai mulţi medici ar fi răspuns că aceste probleme sunt irelevante în practica medicală de zi cu zi. Azi, puţini sunt medicii internişti sau generalişti care nu au prescris tratamente cu proteine recombinante, ca insulina sau eritropoietina, puţini pediatri, obstetricieni sau chirurgi nu au recomandat investigaţii genetice pentru copii cu dismorfii sau debilitate mintală, cupluri cu tulburări de reproducere sau pacienţi proveniţi din familii cu numeroase cazuri de cancer. Cu toate că există încă puţine date exacte, specialiştii actuali recunosc faptul că rolul factorilor genetici nu este limitat la patologia „pur" genetică (monogenică) ci este esenţial în majoritatea bolilor comune ale adultului (aşa numitele boli cu predispoziţie genetică).

Există deja numeroase exemple pentru ilustrarea nivelului actual, "molecular", de abordare a patologiei umane: de la înţelegerea mecanismelor moleculare ale unor afecţiuni (mutaţii genice - proteine anormale - efecte celulare - efecte la nivel tisular sau de organism), ca hemoglobinopatiile sau defectele metabolice, la diagnosticul la nivel molecular (ADN, ARN sau proteine) pentru multe boli genetice şi cancer, dar şi pentru boli infecţioase, şi mai departe la farmacogenetică - cu determinarea eficacităţii sau toxicităţii unui medicament pe baza genotipului individului - sau terapia genică.

Conceput în anii '80 şi lansat în 1990 ca un proiect internaţional ambiţios, considerat de mulţi nerealist şi lipsit de finalitate, **Proiectul Genom Uman** a progresat spectaculos, fiind urmărit cu deosebit interes nu numai de specialişti ci şi de publicul larg. **Scopul proiectului este de a identifica şi caracteriza întreaga secvenţă ADN a genomului uman, aproximativ 3 miliarde perechi de nucleotide**. Sarcina este extrem de dificilă având în vedere că genomul uman conţine 50.000 - 100.000 de gene, numai 5-10% din ADN corespunzând regiunilor codante (exprimate în proteine). Dacă la debutul proiectului se estima că cei mai mulţi cercetători ar putea secvenţializa şi analiza aproximativ 30.000 kb în decursul unui an, completarea secvenţei întregului genom în condiţiile respective ar fi însemnat munca a 1000 de cercetători pe o perioadă de 100 de ani. Dezvoltarea "hărţilor" genetice şi fizice ale cromosomilor, legate şi de apariţia posibilităţilor de clonare a unor mari segmente de ADN (YACs sau BACs), şi automatizarea secvenţializării ADN au creat perspectiva finalizării proiectului până în anul 2003. Publicarea, în ultimele luni, a secvenţei complete şi conţinutului genic ale cromosomilor 22 şi 21 şi mai ales anunţul companiei Celera Genomics (Rockville,

Odetta Duma: Evaluarea în sistem pretest-posttest a unui program de informare şi educaţie pe tema HIV/SIDA la adolescenţi 95
Gr. D. Mihalache, Anca Indrei, Gr. Mihalache, Norina Forna, C. Bălteanu: Importanţa studiului antropologic în modificările morfologice ale sistemului stomatognat de-a lungul timpului 101
Rodica Cuciureanu, Anca Urzică, Mariana Voitcu, Aurelia Antoniu: Estimarea aportului zilnic de aluminiu prin consum de alimente 107
Ana Ţarcă: Patologia dermatoglifelor în afecţiuni oculare 113

CAZURI CLINICE

F. Filip, D.G. Goţia, S.G. Aprodu, A. Vlad, Anca Savu, B. Savu, T. Bejenaru: Ocluzie intestinală prin persistenţă de canal omfalo-enteric la un copil de 10 ani 119
V. Ambăruş, A. Cosovanu: Factori de risc hemoragipari din cursul antibioterapiei cu beta-lactamine 123
F. Mitu, M. Voloşciuc, Magda Mitu, Cătălina Arsenescu, Oana Arhire, G.I. Pandele, M. Covic: Sindromul Goldenhar la adult 127
C. Dănăilă, Maria Sultana Mihailovici: Boala Castleman. Discuţii în relaţie cu un caz clinic 133

TEHNICI ŞI METODE

Marie-Jeanne Aldea, M. Onofriescu, Irina Brănişteanu, Maria Bendescu, Liliana Docan, Maria Rusu, G. Naum, Tamara Bostaca: Explorarea scintigrafică a tumorilor mamare 143
Al.D. Ciochină, Gh. Iacob, N. Rezlescu: Obţinerea de masă eritrocitară prin metoda separării în gradient înalt de câmp magnetic 151

TEZE DE DOCTORAT

pp. 157-158

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

E. Târcoveanu, I. Chiriac: Istoricul chirurgiei româneşti (III) 159
Eugenia Duca: Prieten şi un iubitor al Iaşului, profesorul Matei Balş (1905-1989) 167

VIAŢA S.M.N.

pp. 171-172

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Mirea Chifan 173

* * *

Noutăţi: 10, 13-14, 20, 30, 36, 50, 62, 70, 82, 90, 94, 100, 105-106, 118, 126, 132, 142, 150, 156, 165-166, 170

Vol. 104/2000, Nr. 3

CONTENTS

EDITORIALS

M. Covic, Mona Buhuşi: Human Genom Project - Medical Implication 7
Anca Trifan, C. Stanciu: Treatment of Achalasia: an update 11
I. Haulică, Gh. Petrescu, S. Slătineanu: Physiology 2000 - Review and Expectations 15
Anca Trifan, Gabriela Oana Stanciu, C. Stanciu: The Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: pathophysiology, diagnostic and treatment 21

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

M. Sabău: Cellular Electrical Potentials in Experimental Cardiac Hypertrophy 25
A. Covic, Laura Florea, Cristina Ungureanu, Maria Covic: Renal Osteodystrophy (I) 31
Erica Rudnic: Considerations in Pneumococcal Meningitis 37

ORIGINAL PAPERS

V.L. Drug, B. Brădăţan, Iuliana Taraşi, Al.D. Ciochină, D.L. Ionescu, F. Filip, C. Stanciu: Ano-Rectal Manometry in Irritable Bowel Syndrom 43
C. Cijevschi, C. Mihai, C. Stanciu, S. Mihailovici: The Prevalence of Helicobacter Pylori Infection in Gastric Cancer and Gastric Stump Cancer 51
D.L. Ionescu: The Atrioventricular and Bundle Branch Blocks in Gallstone 53
Veronica Colev, Octavian Poparda, Veronica Mocanu: The Metabolic Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Experimental Diabetes Mellitus 57
Magda Mitu, F. Mitu: Is Age a Limiting Factor of Functional Capacity and Cardiac Performance at Patients with Chronic Myocardial Infarction? 63
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, A.G. Dimitriu: Risk Factors in the Child and Adolescents Systemic Hypertension 71
T. Cozma, O. Alexa, C. Iancu: Ender Nailing versus External Fixation in the Stabilization of Type III Open Tibial Shaft Fractures 77
Cătălina Luca, V. Luca, Doina Mihalache, Roxana Scurtu, Cristina Creţu: Neurologic Manifestations of Urlian Infection 83
Anca Indrei, Carmen Zamfir, L.L. Indrei, Gr. Mihalache, D. Păduraru, M. Nechifor: The Lutheolitic Action of the Analogous of the Prostaglandin $F_2\alpha$ on the Guineea Pig Ovary 87
Carmen Zamfir, Anca Indrei: The Ultrastructural Particularites of the Adrenal Gland 91

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe BĂLAN
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU

Secretar general de redacţie
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEANU, Alexandru Dan CIOCHINĂ

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile DRUG, Lucian INDREI, Ioan PETCU, Carmen VULPOI, Aurora CONSTANŢINESCU, Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 104/2000, Nr. 3

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIALE

M. Covic, Mona Buhuşi: Proiectul Genom Uman – implicaţii medicale 7
Anca Trifan, C. Stanciu: Treatment of Achalasia: an update 11
I. Haulică, Gh. Petrescu, S. Slătineanu: Fiziologia 2000 – bilanţ şi perspective 15
Anca Trifan, Gabriela Oana Stanciu, C. Stanciu: The Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: pathophysiology, diagnostic and treatment 21

ACTUALITĂŢI

M. Sabău: Potenţialele electrice celulare în hipertrofia cardiacă experimentală 25
A. Covic, Laura Florea, Cristina Ungureanu, Maria Covic: Osteodistrofia renală (I) 31
Erica Rudnic: Date actuale privind meningita pneumococică 37

ARTICOLE ORIGINALE

V.L. Drug, B. Brădăţan, Iuliana Taraşi, Al.D. Ciochină, D.L. Ionescu, F. Filip, C. Stanciu: Aportul manometriei ano-rectale în diagnosticul sindromului de intestin iritabil 43
C. Cijevschi, C. Mihai, C. Stanciu, S. Mihailovici: Infecţia cu Helicobacter pylori (Hp) în cancerul gastric (CG) şi cancerul de bont gastric 51
D.L. Ionescu: Tulburările de conducere ale inimii în litiaza veziculară 53
Veronica Colev, Octavian Poparda, Veronica Mocanu: Les effets métaboliques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le diabète expérimental 57
Magda Mitu, F. Mitu: Este vârsta factor limitativ al capacităţii funcţionale şi performanţei cardiace la pacienţii cu infarct miocardic cronic? 63
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, A.G. Dimitriu: Factori de risc în hipertensiunea arterială la copil şi adolescent 71
T. Cozma, O. Alexa, C. Iancu: Ender Nailing versus External Fixation in the Stabilization of Type III Open Tibial Shaft Fractures 77
Cătălina Luca, V. Luca, Doina Mihalache, Roxana Scurtu, Cristina Creţu: Manifestări neurologice ale infecţiei urliene 83
Anca Indrei, Carmen Zamfir, L.L. Indrei, Gr. Mihalache, D. Păduraru, M. Nechifor: Acţiunea luteolitică a analogilor prostaglandinei $F_2\alpha$ la ovarul de cobai 87
Carmen Zamfir, Anca Indrei: Particularităţi ultrastructurale ale glandei suprarenale 91

MD, USA), de a dispune de cea mai mare parte a secvenţei genomului uman creează speranţe - legate de introducerea rapidă a cunoştinţelor fundamentale în practica medicală - şi temeri - legate de etica „patentării" unor gene şi a testărilor genetice la nivel individual.

Cu toate protestele iniţiale, legate de costurile estimate a fi comparabile proiectelor spaţiale (peste 3 miliarde de dolari pe o durată de 15 ani), de problemele de organizare şi aspectele etice, proiectul se desfăşoară ca un efort internaţional, fiind deja evidente aspectele pozitive. **Din punct de vedere teoretic, Proiectul Genom Uman înseamnă o adevărată revoluţie în cunoaştere, fiind baza de plecare pentru o nouă anatomie şi fiziologie umană: anatomia genelor şi proteinelor şi fiziologia moleculară**. În plus, proiectul a dus deja la dezvoltarea unor tehnologii noi, în paralel cu urmărirea scopurilor ştiinţifice, şi a lărgit posibilităţile de testare a unor ipoteze patologice şi de aplicaţie a noilor cunoştinţe teoretice în medicina clinică.

Proiectul Genom Uman a fost fundamentat pe ideea că identificarea genelor cauzatoare de afecţiuni conduce la progrese în diagnosticul, stabilirea prognosticului şi al tratamentului acestora. Până recent, descoperirile unor gene patologice vizau în principal afecţiunile monogenice (mucoviscidoza, distrofia musculară, rinichiul polichistic, etc.) sau variantele cu determinism mendelian ale unor afecţiuni comune (cancerul de sân cu mutaţii ale genelor BRCA1 sau BRCA2, cancerul ereditar de colon nonpolipozic, etc.). Odată cu iniţierea în 1998 a unui nou proiect, cu scopul de a cataloga toate variaţiile frecvente ale secvenţelor genice umane, a apărut posibilitatea identificării contribuţiilor poligenice la întreaga patologie umană. Majoritatea afecţiunilor comune ale adultului (hipertensiune, diabet, boala coronariană, cancer) reflectă riscul cumulat pentru multiple gene de susceptibilitate distincte. Progresele tehnologice şi ştiinţifice aduse de Proiectul Genom Uman sunt de aşteptat să inducă creşteri ale capacităţii de testare genetică, atât pentru mutaţiile frecvente cu efecte grave, cât şi pentru variatele gene de susceptibilitate.

În prezent, diagnosticul celor mai multe afecţiuni se realizează prin coroborarea rezultatelor examinării clinice cu cele imagistice şi de laborator. Cu toate îmbunătăţirile aduse acestor tehnici, frecvent există un grad de nesiguranţă, ceea ce implică necesitatea diagnosticului diferenţial. Adăugarea testelor genetice ar putea aduce o nouă perspectivă în multe situaţii. De exemplu, un pacient cu cancer tiroidian şi o mutaţie germinală în oncogena *ret*, ar putea fi diagnosticat cu neoplazia endocrină multiplă (MEN), tip II. Genetica moleculară aduce avantaje şi în clasificarea unor afecţiuni. De exemplu, se cunoaşte acum faptul că distrofiile musculare Duchenne şi Becker sunt determinate de mutaţii distincte (cu impact diferit asupra structurii şi funcţiei proteinei codificate) la nivelul aceluiaşi locus genetic - gena pentru distrofină. In mod similar, s-a demonstrat că formele "clasică" şi "adultă" (cu debut tardiv) ale hiperplaziei congenitale de suprarenală sunt consecinţe de severitate diferită ale unor mutaţii în gena pentru 21-hidroxilază. **In general, capacitatea de diagnostic molecular este mult superioară posibilităţilor de prognostic pe baza rezultatelor acestuia. Acest fapt se datorează dificultăţilor de corelaţie ale genotipului cu fenotipul, amplificate de influenţa fondului genetic şi a factorilor de mediu.** De exemplu, indivizii cu dislipidemii prezintă evoluţii clinice variate, determinate de acţiunile unor multiple gene implicate în metabolismul lipidelor, ca şi de interacţiunea cu factorii de mediu, cum ar fi compoziţia dietei şi aportul caloric zilnic.

Scopul final al Proiectului Genom Uman este utilizarea rezultatelor pentru

îmbunătăţirea metodelor de profilaxie şi tratament al afecţiunilor umane. Primele progrese vor fi probabil cele în direcţia metodelor de screening şi prevenţie. Pacienţii care posedă o anumită genă de risc, pot fi examinaţi periodic selectiv (pentru anumite boli) sau trataţi preventiv. Aşa se întâmplă de exemplu cu persoanele cu polipoză colică familială cu susceptibilitate pentru cancerul de colon (APC). Indivizii purtători ai unor gene care predispun la diabetul zaharat non-insulino-dependent ar putea primi indicaţii referitoare la dietă şi creşterea în greutate şi pot fi trataţi precoce pentru prevenirea decompensării metabolice. **Identificarea de noi gene va permite şi identificarea de noi metode terapeutice**, de la crearea şi folosirea **proteinelor recombinante** (dintre care hormonul de creştere, insulina şi eritropoietina se bucură deja de o utilizare largă), până la **terapia genică**. Dacă în bolile monogenice (cu excepţia notabilă a deficitului de adenozin-deaminază), pentru care a fost de fapt concepută, terapia genică pare să nu dea deocamdată rezultatele scontate, aplicarea în cazul tumorilor maligne este generatoare de speranţe. Problemele principale care limitează în prezent posibilităţile de terapie genică sunt necesitatea de a dirija expresia agentului terapeutic doar la nivelul unui ţesut (de exemplu, ţesutul tumoral) şi de a controla nivelul expresiei (ca de exemplu, nivelul insulinei în diabetul zaharat), ca şi necesitatea de a susţine expresia genică pe termen lung (de exemplu, expresia canalului de Cl^- în cazul mucoviscidozei).

Este de netăgăduit faptul că Proiectul Genom Uman înseamnă un progres excepţional atât pentru ştiinţele fundamentale cât şi pentru practica medicală. Totuşi, de la identificarea secvenţei tuturor genelor umane şi până la înţelegerea completă a modului de funcţionare a organismului la nivel celular şi molecular, există un drum lung, care poate dura zeci de ani. Etapa cea mai dificilă este identificarea mecanismelor epigenetice - a dinamicii complexe a circuitelor genice şi a modului în care nivelele superioare de organizare şi reglare celulară şi factorii de mediu influenţează genomul şi expresia genică. Problemele actuale, legate de progresele lente în identificarea genelor şi a produselor de expresie a fiecăreia dintre gene, ca şi de intervalul extrem de îndelungat între identificarea unor gene patologice sau de susceptibilitate şi determinarea implicaţiilor lor în practica medicală, pot fi depăşite numai printr-un efort susţinut al unui număr extrem de mare de cercetători care să colaboreze cu clinicieni avizaţi pentru grăbirea asimilării cunoştinţelor teoretice în interpretarea patogeniei afecţiunilor umane.

În prezent participarea României la efortul internaţional este practic inexistentă, fiind redusă la colaborări sporadice prin care medicii români furnizează unor echipe din străinătate materialul brut (ADN extras de la pacienţi) în vederea identificării etiologiei genetice a unor sindroame. **În aceste condiţii este de subliniat că, în perspectiva dezvoltării medicinii moderne, orice unitate de învăţământ medical superior ar trebui să pună accent pe pregătirea unor specialişti interesaţi în aspectele moleculare ale fiziologiei şi patologiei umane, pe dezvoltarea colaborării între clinicieni şi cercetătorii din domeniul ştiinţelor fundamentale şi să sprijine crearea şi echiparea unor laboratoare şi centre de cercetare care să permită integrarea României în circuitul ştiinţific mondial.**

NOUTĂŢI

O NOUĂ TEHNICĂ DE SCREENING A CANCERULUI COLO-RECTAL

În competiţie cu clisma baritată, **colonoscopia** a fost socotită cea mai performantă metodă de screening pentru că evită rezultatele "fals-pozitive" şi detectează leziuni foarte mici. Practicată în condiţii ideale examinarea colonului poate fi incompletă în proporţie de 5-10% fiind astfel omise 24% dintre adenoame, 27% polipi mai mici de 5 mm, 13% polipi mai mici de 6-9 mm şi 6% polipi mai mari de 10 mm. În aceste condiţii, după 1994 s-a dezvoltat **colonoscopia virtuală**, tehnică în care un software special generează pe computer imagini tridimensionale ale lumenului colic patologic sau imagini similare celor endoscopice, plecând de la achiziţii volumetrice de IRM sau CT spirală abdominală (colonografie CT). Metoda impune pregătirea riguroasă a colonului, evită riscurile şi contraindicaţiile colonoscopiei, este mult mai uşor acceptată de către pacienţi deşi implică insuflarea cu aer a colonului. Sheppard şi colab. propun o nouă alternativă tehnică, colonografia CT cu substracţie (CCTS). Aceasta elimină rigorile pregătirii colonului, clisma cu bariu sau insuflarea colonului. Administrarea glucagonului asigură imobilitatea tubului digestiv în cursul examinării. Principiul metodei este realizarea unui amestec uniform între materiile fecale şi barium-ul administrat per os, timp de 2-3 zile, la fiecare masă. Densitatea mare a amestecului diferenţiază peretele colic şi leziunile parietale de conţinutul colonului, acesta din urmă fiind apoi "substras" prin prelucrarea computerizată a imaginilor de CT abdominală spirală. Autorii studiului au verificat metoda pe un model animal care simulează colonul normal sau polipii colici cu dimensiuni cuprinse între 3 şi 10 mm. Imaginile obţinute au fost interpretate de mai mulţi observatori, iar sensibilitatea şi specificitatea metodei au fost determinate pentru diferite protocoale de examinare şi comparate cu performanţele colonoscopiei şi colonografiei CT. Sensibilitatea globală a fost de 100% pentru leziunile de peste 5 mm, cu o specificitate de 88%. Polipii de 3-5 mm au fost detectaţi în 91-97% din cazuri, specificitatea globală fiind de 80%. Anatomia normală a putut fi vizualizată în toate cazurile. Studiul demonstrează că screeningul leziunilor colice poate beneficia de o metodă care elimină multe dintre rigorile pregătirii colonului, este mai uşor acceptată de către pacienţi şi poate fi folosită în programele naţionale de asistenţă medicală fiind mult mai ieftină de cât colonoscopia virtuală. (Sheppard D.G. et al., *Clinical Radiology* (1999) **54**, 126-132)

Mihai Grigoraş

SE DESCIFREAZĂ ORIGINEA LIMFOAMELOR GASTRICE PRIMARE ? !

Clasificarea limfoamelor gastrice primare cu celule T (LGTP) este mai puţin lămurită din cauza raritătii acestor tumori. Majoritatea studiilor se referă la limfoamele T ganglionare şi, mai recent, la cele ale intestinului subţire cu origine în limfocitele T intraepiteliale (LIE). Açeste cazuri sunt de obicei în legătură cu zonele endemice pentru infecţia cu HTL V1. Autorii studiului descriu două cazuri de LGPT, ambele de sex masculin, de 56 ani şi, respectiv, 41 ani. În primul caz s-au întâlnit două tumori: una localizată în antru, pe marea curbură, ulcerată, cu diametru de 60 mm, iar o a doua situată în vecinătate, submucoasă, cu diametru de 10 mm. Al doilea caz a prezentat o formaţiune polipoidă între cardie şi corpul gastric, de 46/6 mm. Microscopic, ambele cazuri prezentau aceleaşi caractere citologice cu marcat limfotropism epitelial. Imunohistochimic s-a stabilit originea celulelor tumorale din în limfocitul T intraepitelial (CD3+, CD4+, CD8-/+, sau +/- şi CD103+).de subliniat faptul că datele din literatură în legătură cu LGPT nu sunt încă în concordanţă, ceea ce se explică prin aspectul heterogen al LGPT în legătură cu celula de origine, fie aceste tumori au aspecte fenotipice diferite în diverse regiuni ale lumii. (*H.T. Schmitt, A. Graff, S. Daum, I. Anagnostopoulos, et al, Histopatology, 34: 9-15,1999).*

Doina Mihăilă

FIZIOLOGIA 2000 - BILANŢ ŞI PERSPECTIVE

I. Haulică, Gh. Petrescu, S. Slătineanu
Disciplina de Fiziologie - U.M.F. „Gr.T. Popa" Iaşi

Subiectul expunerii care urmează fiind de proporţiile unei veritabile monografii, ne obligă a-l limita la principalele realizări şi perspective ale fiziologiei la sfârşit şi început de secol şi mileniu.

După cum se ştie, medicina ca ştiinţă a vieţii şi suferinţei umane, a înregistrat în ultimul secol progrese cognitive şi aplicative mai importante decât în întreaga sa evoluţie istorică. La acestea şi-au adus un aport substanţial ştiinţele fiziologice atât pe plan conceptual cât şi din punct de vedere aplicativ. Trecerea lor în revistă nefiind posibilă în cadrul prezentei expuneri, ne vom limita la câteva exemple pentru a servi ca bază de plecare a datelor referitoare la direcţiile şi perspectivele cercetărilor viitoare ale ştiinţelor fiziologice.

Vom începe cu introducerea la începutul secolului a conceptului de homeostazie ca stare de echilibru dinamic al constantelor şi funcţiilor organismului realizată de reacţiile adaptative neuro-endocrino-metabolice generale şi locale. Acestea asigură binecunoscuta constanţă a mediului intern prin procese şi mecanisme complexe însumate, de autoreglare şi control cibernetic cu participarea senzorilor neuroumorali homeostazici, a centrilor reflecşi şi a organelor efectoare. Corpul uman dispune de câteva mii de asemenea sisteme de autoreglare, începând cu reglarea diferenţiată a marilor funcţii ale organismului şi sfârşind cu sistemele de reglaj biochimic şi genetic de la nivel celular. Acţionând ca un veritabil lanţ de servomecanisme suprapuse, cibernetica mecanismelor homeostazice asigură prin reacţii adaptative integrate atât particularităţile funcţionale ale diverşilor oscilatori biologici subordonaţi stimulilor endogeni genetici şi exogeni ambientali, cât şi contracararea modificărilor induse de variaţiile mediului extern sau intern.

Ca expresie finală a reacţiilor adaptative compensatoare, homeostazia îndeplineşte rol nu numai de normalizare şi stabilizare a constantelor şi funcţiilor organismului, ci şi de apărare şi optimizare a acestora, asigurându-le substratul structural şi metabolic corespunzător. Astfel relaţiile reciproce de interdependenţă dintre homeostazie şi adaptare restabilesc normalitatea mediului intern şi totodată asigură reacţiile adaptative adecvate la variaţiile perturbatoare produse de solicitările stresante.

Graţie acestor acumulări cognitive s-au pus bazele cunoştinţelor actuale despre stres şi adaptologie - ca ştiinţă a reacţiilor adaptative normale şi patologice. Utilizându-se tehnici şi metode din ce în ce mai adecvate s-a ajuns la aprofundarea mecanismelor de producere a dezechilibrelor biochimice şi morfofuncţionale provocate de diversele forme de stres. Coborând de la nivelul organismului întreg la nivel celular şi molecular, cercetările de chimie fiziologică ale reacţiilor produse de agresiunile stresante au evidenţiat importante dezechilibre ale reacţiilor oxido-reductoare celulare reprezentate de creşterea speciilor reactive ale oxigenului în detrimentul enzimelor antioxidante, însoţite de alterări structurale şi funcţionale de diferite grade, denumite generic stres oxidativ. La baza conceptului actual de stres oxidativ stă dereglarea echilibrului dintre factorii endogeni pro- şi antioxidanţi, amplu studiaţi clinic şi experimental în ultimele două decenii.

Balloon dilatation can be repeated in patients with unsatisfaction results. The most important complication following balloon dilatation is esophageal perforation; using the Rigiflex dilator, the perforation rate ranges from 0 to 6.6%, although may be higher with other types of dilators.

In the last few years, there have been attempts to develop alternative endoscopic methods (endoscopic injection of ethanolamina, needle-knife myotomies etc.) to balloon dilatation.

Surgical treatment. Heller first described the technique in 1913 and, historically, the method has been a second-line therapy because of the associated morbidity. It should be stress that Heller myotomy (classic or laparoscopic) is the single most durable method of treatment for achalasia. Transabdominal cardiomyotomy has become in recent years the most commonly performed surgical procedure, replacing the transthoracic approach, the latter being associated with an. inacceptable morbidity; an antireflux procedure should be added. Although there is no agreement between gastroenterologists an surgeons concerning which patients should have a surgical cardiomyotomy, the following group of patients may be considered as candidates for a surgical approach: 1) high risk to undergo balloon dilatation (esophageal diverticula, previous surgery at gastroesophageal junction, tortuous distal esophagus); 2) persisting or recurrent symptoms after repeated balloon dilatations; 3) age under 40 years.

Laparoscopic myotomy has gained increasing popularity and has equal efficacy when compared with open Heller cardiomyotomy but with reduced morbidity, hospitalized period, and post-operative recovery time. The procedure is feasible and safe (no postoperative deaths have been reported) and its long-term success rate is over 90%.

The future. The most physiological approach to the treatment of achalazia lies in reversing impaired LES relaxation and aperistalsis by restoring the lost inhibitory elements of the esophageal myenteric plexus. In line with the extraordinary developments in cell implant and gene therapy, it is hoped that such treatment for patients with achalasia will be available in the future.

SELECTED REFERENCES

1. Ancona E., Anselmino M., Zaninotto G., Costantini M., Rossi M., Bonavina L., et al. Esophageal achalasia: laparoscopic versus conventional open Heller-Dor operation. *Am J Surg* 1995; 170: 265-70
2. Annese V., Basciani M., Perri F., et al. Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia. *Gastroenterology.* 1996; 110: 1410-1415.
3. Anselmino M., Perdikis G., Hinder R.A., et al. Heller myotomy is superior to dilatation for the treatment of early achalasia. *Arch Surg* 1997; 132: 233-40
4. Birgisson S., Richter J.E., Achalasia: what's new in diagnosis and treatment?, *Dig Dis* 1997; 15(suppl): 1-27
5. Bonavina L., Rosati R., Segalin A., Peracchia A., Laparoscopic Heller-Dor operation for the treatment of oesophageal achalasia: technique and early results. *Am Chir Gynaecol.*, 1995; 84: 165-168.
6. Consentini E., Berlakovich G., Zacheri J., et al. Achalasia. Results of myotomy and antireflux operation after failed dilatations. *Arch Surg* 1997; 132: 143-7.
7. Cox J., Buckton G.K., Bennett J.R., Balloon dilatation in achalasia: a new dilator. *Gut* 1986; 27: 986-989.
8. Eckardt V.F., Aignherr C., Bernhard G., Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology,* 1992; 103: 1732-1738
9. Eckardt V.F., Kanzler G., Westermeier T., Complications and their impact after pneumatic dilation for achalasia: prospective long-term follow-up study. *Gastrointest. Endosc.* 1997; 45: 349-353

10. Fishman V.M., Parkman H.P., Schiano T.D., et al. Symptomatic improvement in achalasia after botulinum toxin injection of the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1724-30.
11. Holzman, Sharp K.W., Ladipo J.K., Eller R.F., Holcomb G.W., Richards W.O., Laparoscopic surgical treatment of achalasia. *Am J Surg* 1997; 173: 308-11.
12. Hunter J.G., Trus T.L., Branum G.D., Waring J.P., Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication for achalasia. *Ann J Surg* 1997; 6: 655-65
13. Kadakia S., Wong R., Graded pneumatic dilation using rigiflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 34-38
14. Khan A.A., Shah W.H., Alam A., Butt A.K., Shafqat Farzana and Castell D.O., Pneumatic Balloon Dilation in Achalasia: A Prospective Comparison of Balloon Distention Time; *Am, J. Gastroenterol.*, 1998, 93; 7: 1064-1066
15. Mattioli S., Di Simone M.P., Bassi F., et al. Surgery for esophageal achalasia: long-term results with three different techniques. *Hepalogastroenterology.* 1996; 43: 492-500
16. Muhldorfer S.M., Hahn E.G., Ell C. High and low-compliance balloon dilators in patients with achalasia: a randomized prospective comparative trial. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 398-403
17. Pasricha P.J. *Achalasia:* Are We Winning the War or Losing The Peace?; Achalasia: Treatment Options, *Endoscopy* 1996; 28: 574-575.
18. Pasricha P.J., Rai R., Ravich W.J., Hendrix T.R., Kalloo A.N., Botulinum toxin for achalasia: long-term follow-upp and predictors of outcome. *Gastroenterology* 1996; 110: 1410-5
19. Raiser F., Perdikis G., Hinder R., et al. Heller myotomy via minimal-access surgery. *Arch Surg.* 1996; 131: 593-598
20. Rosati R., Fumagalli U., Bona S., Bonavina L., Pagani M., Peracchia A. Evaluating results of laparoscopic surgery for esophageal achalasia. *Surg Endosc* 1998; 12: 270-3
21. Seeling M.H., DeVault K.R., Seeling S.K., Klingler P.J., Branton S.A., Floch N.R., Bammer T., and Hinder R.A., Treatment of Achalasia - Recent advances in surgery, *J Clin Gastroenterol* 1999; 28(3): 202-207.
22. Spiess Anita E., Kahrilas P.J., Treating Achalasia-From Whalebone to Laparoscope, *JAMA,* 1998; 7, 280: 638-642.
23. Vaezi M.F., Richter J.E., Current therapies for achalasia. Comparison and efficacy. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 21-35.

NOUTATE

SCĂDEREA INCIDENŢEI CANCERULUI RECTAL COMPARATIV CU NEOPLASMUL GASTRIC ŞI DE COLON ÎN POPULAŢIA CRONIC IMUNOSUPRESATĂ

Incidenţa cancerului gastric, de colon şi respectiv rect a fost analizată în studii de cohortă la pacienţii cronic imunosuprimaţi după transplante cardiace sau renale. Perioada de urmărire medie a fost de 7 ani. Nu a fost observată nici o modificare în incidenţa cancerului gastric. Incidenţa cancerului de colon a crescut moderat ceea ce sugerează rolul protector al sistemului imun la acest nivel. În mod semnificativ a scăzut incidenţa cancerului rectal (15 cazuri observate; 41,5 cazuri aşteptate). Scăderea este mai accentuată la bărbaţii şi femeile imunosuprimaţi cu transplant cardiac. Este posibilă o promoţie imună a cancerelor rectale apărute ca răspuns al ţesutului limfoid asociat tubului digestiv, la diverşi carcinogeni. Această descoperire neaşteptată atrage atenţia asupra funcţiei imune diferite a ţesutului limfoid digestiv la diferite nivele: stomac, colon, rect. Deocamdată se poate sugera un caracter protector al imunosupravegherii la nivelul colonului şi o promoţie imună a cancerelor rectale. *Stewart T., Henderson R., Grayson Helen, Opelz G., *Clinical Cancer Research* 3, 51-55, 1997.

Elena Muşat

NOUTĂŢI

GENOTIPUL CCR5 ŞI INFECŢIA HIV-1 LA COPIII EXPUŞI PERINATAL

Infecţia cu HIV-1 necesită exprimarea moleculei CD4 concomitent cu a unui coreceptor pe suprafaţa celulei ţintă. Tulpinile de HIV-1 care nu induc formarea de sincitii utilizează chemokina CCR-5 ca şi coreceptor, în timp ce tulpinile inductoare de sincitii pot utiliza atât CCR-5 cât şi CXCR-4. Modificarea structurală a CCR-5 indusă de un defect genetic (deleţia-32) induce un grad important de resistentă la pătrunderea HIV-1 în celule. Autorii articolului au investigat rata genotipului CCR-5 cu deleţie-32 la 137 de copii născuţi din mame seropozitive şi evoluţia clinică a copiilor infectaţi. 10,6% din 47 de copii infectaţi au prezentat defectul genetic, fiind heterozigoţi, faţă de 8,9% din cei 90 de copii neinfectaţi. 21,7% din 23 copii care au avut o progresie lentă erau heterozigoţi pentru defectul menţionat, nici unul dintre copii cu progresie rapidă a bolii neprezentând acest defect. În concluzie, CCR-5 cu deleţie-32 nu protejează împotriva transmiterii verticale a HIV-1, dar este asociat cu o întârziere a progresiei bolii la copii infectaţi HIV-1 (A. Mas et al, *J. Infection*, 1999, 38, 9-11).

Egidia Miftode

ANTICORPI MONOCLONALI DE UZ TERAPEUTIC

Capabili prin definiţie să recunoască foarte precis un singur epitop, anumiţi anticorpi monoclonali au deja indicaţii terapeutice valide. Totuşi, această terapie rămâne costisitoare, rezervată deocamdată maladiilor grave. Ţinta terapeutică potrivită nu este neapărat un antigen celular, ci poate fi o citokină (ca în poliartrita reumatoidă unde utilizarea unui anticorp anti-factor de necroză tumorală pare a fi eficace sau în lupus unde se studiază folosirea unui anticorp anti-interleukina 10). S-au parcurs mai multe etape necesare pentru obţinerea anticorpilor monoclonali de tip terapeutic şi anume, o etapă de "umanizare" pentru diminuarea imunogenicităţii acestor anticorpi de origine murină, apoi o etapă de purificare pentru a rezulta un medicament care să răspundă exigenţelor de securitate. Primul preparat comercializat a fost un anti-CD3 (*muromonab* CD3), având proprietatea de a modifica funcţionarea limfocitelor T contracarând rejetul grefelor. Acest tratament preventiv al rejetului de grefă nu antrenează un efect imunosupresiv major. Alţi anticorpi monoclonali sunt dirijaţi împotriva antigenelor prezente la nivelul celulelor tumorale în unele tumori maligne solide (cancerul de sân). Un anticorp dirijat împotriva CD20, caracteristică limfocitelor B, numit *rituximab*, este deja indicat în tratamentul limfoamelor liniei B, limfoamele foliculare stadiile III-IV. *Infliximab* este un anti-TNF, o citokină proinflamatorie cu rol în poliartrita reumatoidă şi boala Crohn. *Palivizumab* (Synagis), recent comercializat, este utilizat în terapia împotriva virusului sincitial respirator. Herceptina (*Trastuzumab*) indicată în cancerul de sân metastatic, este comercializată, în prezent doar în S. U. A. Ameliorarea obţinută durează mai multe săptămâni după administrare, dar anticorpii îşi pot pierde eficacitatea după injecţii repetate. Efectele secundare sunt diferite, în funcţie de ţintă: Ac anti-limfocitari, anti CD3 sau anti-CD20 pentru a antrena efecte de activare limfocitară sau de liză tumorală (febră, diaree), cu ocazia primei administrări. În perspectivă se încearcă obţinerea unor preparate cu utilizare mai simplă, de exemplu pentru administrarea orală. (Galanaud P.: *Conc. Méd.*, 2000, 10, 693-694)

Mihaela Grigoriu-Merchez

TREATMENT OF ACHALASIA: AN UPDATE

Anca Trifan, C. Stanciu
Second Medical Clinic - Gastroenterology,
University Hospital "St. Spiridon", Iaşi, Romania

Achalasia ("failure to relax") is a rare esophageal motility disorder (an estimated annual incidence of 1 per 100. 000 persons) consequent from esophageal myenteric neurone distruction, and characterized by the inability of the lower esophageal sphincter (LES) to relax on deglution, absent body peristaltis and increased endoesophageal pressure. Different pathogenetic mechanisms have been proposed (viral infection, genetic inheritance, degeneration autoimmune processes etc.) but none have been proved. Untreated, achalasia can lead to severe dysphagia, weight loss, regurgitation, chest pain, and chronic aspiration.

There is no therapy which can reverse impaired LES relaxation and aperistalsis; the target of actual therapy is to reduce LES tone and resistance so that gravity will then facilitate esophageal emptying. Debate still exist regarding the most effective treatment - pharmacological, balloon dilatation or surgical.

Pharmacologic therapy. Many drugs have been used for the treatment of achalasia with little succes. Their common action is to reduce LES pressure; it should be under lined remaind (stress?) that none of them improve LES relaxation. Anticholinergics (e.g., atropine), calcium channel blockers (nifedipine, verapanil, diltiazem hydrochloride), nitrates (isosorbide dinitrate, amylnitrite, nitroglycerin), P-adrenergic antagonists, and teophylline have been tried and only few studies have found minimal clinical improvement. Their short duration of action on LES pressure (30-90 minutes) and side effects (headache, hypotension etc) reserve their use only as a temporizing measure for the patients who will undergo other forms of therapy.

Intrasphincteric botulinum toxin (BoTx) injection, which inhibits acetylcholine release from presynaptic nerve endings, reducing the LES pressure, has been used recently with promising results. Intrasphincteric BoTx injection is a simple and safe method; however it offers only a short-term response (6-12 months), and the consequences of repeated injections are unknown and, therefore, should be reserved only to the patients who are considered to be at high risk for more invasive procedures (pneumatic dilatation or surgery).

Balloon dilatation is considered to be the standard treatment at most centers throughout the world. Disrupting of circular muscle fibres of the LES (and thus reducing its pressure) represents the theoretical basis for balloon dilatation. Many types of balloons dilators (Brown, Mettardy, Hurst Tucker, Rider Moller, Masher etc.) have been used; nowadays, Rigiflex dilator (Microvasive, Boston Scientific) is very popular because its safety features. Balloon dilatation is an easy to perform technique: a guide wire is placed into the stomach under endoscopic visualization and the balloon (designed to distend the LES to a diameter of 3 to 4 cm) is placed, under x-ray control, across the LES, and subsequently inflated to a pressure of 300 mmHg for 1 to 3 minutes. The immediate good and excellent symptomatic relief is obtained in the majority of patients.

Pe plan biochimic s-a precizat că oxigenul molecular participă în mod paradoxal, nu numai la realizarea reacţiilor oxido-reductoare mitocondriale în vederea creşterii randamentului proceselor energogene celulare, ci şi la producerea de specii radicalare înalt reactive, generatoare de alterări tisulare. În condiţii normale de repaus, doar 2-3% din O_2 molecular ajuns la nivel celular scapă reacţiilor bivalente oxidoreductoare mitocondriale indispensabile metabolismului aerob energogen, producând mici cantităţi de radicali liberi. Din reducerea parţială, univalentă a O_2 molecular rezultă anionul superoxid ($O_2^{\cdot}$) ca precursor al cascadei reacţiilor radicalare producătoare de peroxid de hidrogen (H_2O_2), radicali hidroxil (HO*) şi oxigen singlet ($O_2^{\cdot}$). Formarea lor pe cale ne-enzimatică, ca rezultat al reducerii parţiale a O_2 molecular de către un singur electron, este favorizată de stresurile intense, senescenţă, fumat, iradiere, inflamaţie, ateroscleroză, cancer, boli neurodegenerative şi alte stări patologice. Fiind mult mai reactive decât oxigenul redus pe cale enzimatică bivalentă în prezenţa sistemului citocrom-citocromoxidază, speciile radicalare ale O_2 considerate veritabili „monştri moleculari", determină acroşarea unor componente moleculare ale lipidelor, proteinelor şi nucleoproteinelor structurale, producând injurii celulare multiple. Acestea constau în fenomene distructive de peroxidare lipidică membranară, inclusiv mitocondrială şi lizozomală, în blocarea grupărilor tiolice ale proteinelor active celulare şi în degradarea ADN nuclear şi mitocondrial.

În funcţie de concentraţia radicalilor liberi şi de intensitatea alterărilor produse, speciile radicalare ale O_2 realizează leziuni moleculare reversibile sau ireversibile ducând în ultimul caz, la moarte celulară prin necroză sau apoptoză determinată de activarea cistein-proteazelor din grupul caspazelor. Intensitatea efectelor citotoxice ale radicalilor liberi ai O_2 depinde atât de participarea mijloacelor endogene de apărare antiradicalară reprezentate de enzimele antioxidante de tipul SOD, glutation peroxidazei şi catalazei, cât şi de capacitatea reparatorie a leziunilor celulare.

În cazul alterărilor reversibile are loc activarea unor gene reactive inductoare de enzime implicate în sinteza de nucleoproteine reparatorii ale ADN, proteinelor de fază acută, enzimelor antioxidante şi factorilor de creştere indispensabili refacerii edificiului macromolecular celular, adaptării şi creşterii rezistenţei la agresiunile stresante ulterioare. Printr-un astfel de mecanism se realizează fenomenele de adaptare protectivă produse de stresul oxidativ hipoxic sau de efort. Este cunoscut faptul că reacţiile adaptative din timpul efortului fizic repetat de intensitate medie protejează organismul contra acţiunilor nocive ale altor agresiuni stresante.

Printr-un mecanism radicalar similar, stresul oxidativ de efort creşte toleranţa muşchiului cardiac ischemic la injuriile celulare din timpul reperfuziei, realizând binecunoscutul fenomen de precondiţionare ischemică.

Afectând atât formaţiunile citoplasmatice cât şi matricea genetică a ADN nuclear şi mitocondrial, fenomenele de adaptare fenotipică produse de radicalii liberi ai O_2 sunt întregite de cele de tip genotipic, pentru a asigura refacerea substratului morfochimic celular şi realizarea adaptării protective directe sau încrucişate.

La efectele benefice ale radicalilor liberi ai O_2 se adaugă acţiunile directe şi indirecte ale NO şi CO. Prin proprietăţile activatoare ale sistemului guanilatciclază-cGMP , NO, participă în sens dilatator la autoreglarea şi menţinerea tonusului vascular bazal, producând efecte endotelio-dependente vasodilatatoare şi citoprotecţie miocardică reprezentată de inducerea necrozei cardiace ischemice.

La rândul său, CO rezultat din degradarea hemului de către hemoxigenază în biliverdină şi fier liber, participă în cazul

dozelor mici la realizarea vasodilataţiei şi hiperemiei funcţionale adaptative, prin acelaşi mecanism al activării sistemului guanilatciclază-cGMP hiperpolarizant şi stimulator al canalelor de K din musculatura netedă vasculară. Suficiente dovezi experimentale pledează în prezent în favoarea participării CO împreună cu NO atât la reglarea fiziologică a tonusului vascular cât şi la transmiterea gazoasă retrogradă centrală, utilizând în ambele cazuri cGMP ca mesager secund.

Cele relatate pînă aici reprezintă o mică parte din evoluţia cunoştinţelor generate de conceptul actual de homeostazie adaptativă şi de alterare a echilibrelor homeostazice de către solicitările stresante.

În continuare vom încerca o succintă şi bineînţeles incompletă, trecere în revistă a principalelor cunoştinţe intrate în ultimul secol în patrimoniul ştiinţelor fiziologice.

Progrese cognitive importante au fost înregistrate, după cum ştiţi, în numeroase domenii, începând cu cel al fiziologiei generale şi sfârşind cu funcţiile principalelor aparate şi sisteme atât pe plan experimental cât şi a metodelor de explorare instrumentală invazivă şi neinvazivă.

Cercetările din domeniul fiziologiei generale, de exemplu, utilizând tehnici electrofiziologice, biochimice, histochimice şi fiziofarmacologice din ce în ce mai adecvate, au contribuit substanţial la precizarea mecanismelor de producere a răspunsurilor celulare determinate de semnalele neuroumorale de tipul mediatorilor chimici excitatori sau inhibitori, hormonilor circulanţi şi locali, citokinelor, factorilor de creştere, radicalilor liberi, ionilor şi altor substanţe biologic active. Totodată, s-a identificat şi precizat rolul receptorilor pre- şi postsinaptici, canalelor ionice, gradientelor electrochimice şi mesagerilor secunzi în geneza răspunsurilor specifice celulare, precum şi participarea ionilor de calciu ca factori de cuplare a excitaţiei membranare cu răspunsul contractil sau secretor celular.

O atenţie deosebită s-a acordat în ultimii ani expresiei genice a receptorilor membranari şi fenomenelor de transducţie ionotropă sau metabotropă a informaţiilor extracelulare cu participarea mesagerilor secunzi şi enzimelor fosforilante generatoare de răspunsuri celulare amplificate. S-a evidenţiat cu acest prilej existenţa unor mutaţii genetice la nivelul receptorilor şi canalelor ionice receptor sau voltaj dependente ce alterează reactivitatea acestora, deschizând calea cercetărilor referitoare la patologia receptorilor celulari şi la bolile generate de canalopatii. Asemenea fenomene mutagenice au fost identificate deocamdată la nivelul canalelor de Na şi K din muşchiul cardiac, cauzând alungirea intervalului QT pe EKG, precum şi în peretele vascular al hipertensivilor. La rândul lor, proprietăţile fundamentale ale inimii au fost întregite cu funcţia de organ endocrin a miocardului secretor de ANF şi de hormoni locali. Printre aceştia un rol important deţine SRA cardiac implicat în realizarea hipertrofiei miocardice şi vasoconstricţiei coronariene. De aici, utilitatea tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în insuficienţa cardiacă congestivă asociată hipertensiunii arteriale. O nouă enzimă formatoare de ang. II activă denumită chimază a fost recent descoperită numai în cordul uman.

Pe plan aplicativ, introducerea tehnicilor de explorare echografică şi angiocardiografică a contribuit substanţial la progresele cardiologiei din ultimele decenii.

Contribuţii valoroase au fost obţinute şi în domeniul fiziologiei vasculare, odată cu descoperirea capacităţii celulelor endoteliale de a sintetiza substanţe vasoactive prevăzute cu proprietăţi relaxante şi constrictoare, implicate în vasomoţie şi variaţiile tonusului vascular bazal. În prezent se admite că endoteliul vascular dispune de echipamentul enzimatic necesar formării de substanţe atât vasoconstrictoare de tipul endotelinelor, angiotensinei şi tromboxanilor cât şi vasodilatatoare din categoria prostaglandinelor,

mechanisms against supraesophageal GERD can cause a physical contact of refluxed gastric contents with oral and pharyngeal mucosa, and may explain the above mentioned manifestations of GERD.

GERD-related chest pain may be caused by esophageal dysmotility (11) as well as by acid reflux (12).

Although several studies have provided supportive data for association of GERD and a variety of extraesophageal manifestations, the pathophysiologic mechanism(s) of this association awaits further elucidation.

DIAGNOSTIC

A variety of methods (esophageal acid infusion, esophageal pH monitoring, combined esophageal manometry and pH studies, barium swallow, scintigraphic technetium monitoring) have been used to support the diagnosis of GERD-related pulmonary, otolaryngologic and others extraesophageal manifestations. Unfortunately, none of these methods has been proven reliable.

In several studies, ambulatory esophageal pH monitoring has supported an association between GERD and pulmonary manifestations (asthma, chronic bronchitis, pulmonary fibrosis) (3, 13,14); however, other studies have not succeeded to give evidence of aspiration during the pH test (15). Technetium 99 m isotope-sulfur colloid scintigraphic monitoring has been used to demonstrate aspiration of gastric contents directly into the lung (16).

Reflux of gastric content into the laryngopharynx is best diagnosed by use of a 24-hour dual-or triple-sensor pH probe study (17).

Twenty-four-hour esophageal pH monitoring with a symptom-index correction or an acid perfusion test (Bernstein) may define GERD-related chest pain ("non-cardiac chest pain") (3). Most of investigations agree that 24-hour esophageal pH studies lack diagnostic accuracy in patients with extraesophageal manifestations of GERD; its diagnostic sensitivity may be in the range of 50-60%, similar to the empiric trial with proton pump inhibitors ("therapeutic" test) (18).

"Therapeutic " test: one of the proton pump inhibitors (omeprazole 20 mg B.I.D., lansoprazole 30 mg B.I.D., rabeprazole 20 mg B.I.D., or pantoprazole 40 mg B.I.D.) for 8-12 weeks.If patients have a good response, the dose of proton pump inhibitor should be produced at half of the initial dose, for another 4 weeks before totally withdrawing therapy (18); if "no response", a 24-hour esophageal pH monitoring should be done.

TREATMENT

It is well known that patients with extraesophageal manifestations of GERD are often more difficult to treat than patients with typical GERD, in that the first group requires higher doses of pharmacologic therapy and longer periods of treatment.

Medical therapy includes use of lifestyle modifications and pharmacological agents.

Lifestyle modifications (Table I) play little role in the therapy of the extraesophageal manifestations of GERD; however, they are inexpensive and not usually difficult to implement and, therefore, many clinicians continue to recommend their use.

Over-the-counter agents: multiple antacids available are used to treat only episodic heartburn, but have no place in the treatment of extraesophageal manifestations of GERD.

H2 - receptor antagonists. There are several reported trials using H2-receptor antagonists in extraesophageal GERD (19). Their role is limited, with only little improvement in the extraesophageal manifestations of GERD and may be used only in patients who are unable to tolerate proton pump inhibitors and in this case they shoud

TABLE I
Lifestyle modifications for GERD

Dietary modifications: low fat, avoid irritants (coffee, tea, alcohol, colas, citron juices etc), chocolate and large meals, not eating within 2-3 hours of bedtime
Elevation of head of bed; sleeping on the left side
Stop smoking
Avoid anticholinergics, theophylline, calcium channel blockers

be given in a high dose, e.g.the equivalent of ranitidine 150 mg qid (20).

Prokinetic agents. There is little data to support the use of metoclopramide or cisapride in the treatment of extraesophageal manifestations of GERD; they may be used only in combination with proton pump inhibitors in patients with extraesophageal GERD who have also evidence of gastroparesis (21).

Proton pump inhibitors (PPIs). There have been published several well-designed treatment trials in which PPIs improved symptomatology of extraesophageal GERD (22,23,24). The therapy should begin with PPIs-omeprazole 20 mg twice daily, lansoprazole 30 mg twice daily or rabeprazole 20 mg twice daily - before breakfast and dinner for 8 to 12 weeks. More than half of the patients will respond to this therapy; for the patients with a poor therapeutic response, prolonged esophageal pH monitoring study should be performed. For patients who have an initial improvement of symptoms, the treatment should be continued for an additional 4-8 weeks at the same dose (22); if complete symptom relief is not achieved, the patient should have a prolonged dual-electrode pH monitoring study while on continued therapy with PPI to assess the adequacy of intragastric acid suppression and elimination of distal esophageal acid exposure (20). In case that acid suppression is incomplete, additional medical therapy is indicated.

Surgical therapy for extraesophageal manifestations of GERD is indicated after medical therapy failure, medical noncompliance, or in cases when patients cannot afford medication and desire to change from medical therapy. Prior to surgery, the patients should undergo esophaegeal manometry and 24-hour esophageal pH monitoring. The laparoscopic Nissen fundoplication achieves the same outcome as the open fundoplication but has associated less morbidity, and shorter hospital stay (25,26). Good response to surgery has been obtained in 80-90% of patients (18).

REFERENCES

1. Sontag S.J., Gastroesophageal reflux and asthma. *Am.J.Med* 1997; 103 (SA): 84S-90S.
2. Giudicelli R, Dupin B, Surpas R, et al., Gastroesophageal reflux and respiratory manifestations: diagnostic approach, therapeutic indications and results. *Am Chir 1990*; 47: 552-4.
3. Richter J.E., Approach to the patient with noncardiac chest pain. In: Yamanda T, ed. *Textbook of gastroenterology*, ed. 2. Philadelphia: JB Lippincott, 1995; 648-76.
4. Shaker R., Protective Mechanisms Against Supraesophageal GERD; *J Clin Gastroenterol* 2000; 30 (Suppl.): S3-S8.
5. Bretza J., Novey H.S., GE reflux and asthma. *West J Med* 1979; 131: 320.
6. Mays E.E., Intrinsic asthma in adults, association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 1976; 236: 2626-8.

apărut deja denumirea de cardiom dată cunoştinţelor integrative care privesc expresia genică, structura, metabolismul şi funcţiile muşchiului cardiac.

Este o nouă orientare a fiziologiei care priveşte identificarea, cuantificarea şi integrarea tuturor componentelor vitale ale unui ţesut sau organ de la moleculă la funcţie. Întregind tendinţele reducţioniste ale biologiei moleculare cu concepte funcţionale integrative, conceptul de fiziom extins la principalele ţesuturi şi organe va da un nou conţinut noţiunilor clasice de homeostazie şi echilibre homeostazice.

Având în vedere extinderea continuă a graniţelor fiziologiei şi ţinând seamă de faptul că nu se poate preda ştiinţă fără a face ştiinţă, se impun cred, unele reconsiderări şi a metodelor de predare şi însuşire a cunoştinţelor din domeniul ştiinţelor fiziologice. Mai întâi, pentru a fi actuali şi cât mai utili învăţământului biomedical modern, asigurând conţinut corespunzător gândirii biologice a viitorilor medici, devine tot mai necesară aprofundarea şi limitarea la anumite capitole ale fiziologiei de către cei ce şi-au legat viaţa de acest domeniu captivant al ştiinţelor biomedicale.

Dascălul fiind nu numai consumator ci şi creator de ştiinţă, va fi obligat să-şi întregească metodele tradiţionale de informare şi predare cu cele ale învăţământului activ, bazat pe instruirea asistată de computer. Accesul la noile tehnologii de instruire asigură deja o gamă variată de posibilităţi noi de modelare şi simulare computerizată a fenomenelor biologice şi totodată, de chestionare aleatorie asistată de computer. Scorul examinărilor instruirii cu astfel de metode didactice apare superior celui obţinut de învăţământul tradiţional clasic. Într-un studiu comparativ efectuat în 1997 de către Richardson se arată că utilizarea sistemelor multimedia în procesul de instruire a crescut scorul examinării de la 86% la 94%.

Deşi au apărut noi posibilităţi tehnice de predare şi însuşire ale cunoştinţelor de fiziologie, este greu de dat un răspuns satisfăcător la întrebarea: „Ce, cît şi cum?", care să asigure echilibrul necesar între tradiţie şi noutate, respectiv între clasic şi modern.

Cum nu există prezent fără trecut şi nici viitor fără prezent, în faţa trecutului să ne ridicăm pălăria, iar în faţa viitorului să ne suflecăm mânecile minţii pentru a fi la înălţimea obligaţiilor ce ne revin.

NOUTATE

CONTRADICŢII ÎN METODOLOGIA EPIDEMIOLOGICĂ

Epidemiologia se află într-o adevărată criză de paradigmă. Paradigma biomedicală a cercetării factorilor de risc la nivel individual se opune paradigmei epidemiologiei comunitare care include cercetarea invariabilelor contextuale care stau la originea unei boli. În sănătatea publică, dificultăţile de cercetare cauzale sunt exacerbate de necesitatea evaluării printr-o ierarhizare a scărilor de observaţie. Aceste modalităţi de cuantificare a fenomenelor trebuie ca în afară de a măsura parametrii luaţi în studiu să surprindă aspectul lor dinamic şi relaţiile nonliniare a variabilelor. Sistemele complexe după care sunt guvernate mecanismele fiziopatologice în boală sunt activ interpretate ca fiind în interacţiune cu evenimentele trecute. Modelele biostatistice tradiţionale (de evaluare a riscului la nivel individual) sunt departe de a explicita bogăţia fenomenologiei biologice. Metodele de analiză bazate pe modelizarea dinamică propuse de epidemiologia modernă depăşesc neajunsurile impuse de modele individuale în aprecierea riscului de boală. (Philippe P., *Rev Epidem Santé Pub*, 1999, 47, 474-477).

Doina Azoicăi

THE EXTRAESOPHAGEAL MANIFESTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSTIC AND TREATMENT

Anca Trifan, Gabriela Oana Stanciu, C. Stanciu
Second Medical Clinic - Gastroenterology,
University Hospital "St.Spiridon", Iasi, Romania

INTRODUCTION

Gastroesophageal reflux disease (GERD) can be defined as symptoms and/or signs of esophageal or adjacent organ injury caused by the retrograde flow of gastric contents (principally acid and pepsin) into the esophagus or beyond into the oropharyngeal cavity or lung. Injury involving pulmonary, otolaryngologic, and dental structures is becoming increasingly recognised and many so-called extraesophageal or atypical symptoms (non-cardiac chest pain, otalgia, hoarseness, globus sensation, hiccups etc) have been associated with GERD. It is estimated that 80% of asthmatics (1), 33-90% of both children and adults with bronchitis or pulmonary fibrosis (2), 4-10% of patients with chronic nonspecific laryngeal disorders, and up to 75% of those with non-cardiac chest pain (3), have evidence of GERD.

PATHOPHYSIOLOGY

The protective mechanisms against retrograde aspiration and supraesophageal complications of GERD is multifactorial and involves upper esophageal sphincter (UES), esophago-UES, pharyngo-UES, and laryngo--UES contractile reflexes, esophagoglottal and pharyngoglottal reflexes, pharyngeal (secondary) swallows (4). The impairment of one or several of these mechanisms may favour the entry of gastric contents into the aerodigestive tract and the airway.

Concerning pulmonary manifestations of GERD, two mechanisms of gastroesophageal - induced symptoms have been postulated: 1) the "reflux" theory: microaspiration of gastric contents into the lung resulting in an exudative mucosal reaction (5); evidence of microaspiration is supported by barium studies (6), cineradiography (7), esophageal manometry and pH testing (8); 2) the "reflex" theory: vagal mediation of bronchoconstriction by activation of a gastroesophageal-induced vagal reflex arc: the vagal mediation is supported by 24-hour esophageal pH monitoring (9) and acid esophageal infusion studies in asthmatic patients (10).

Gastroesophageal reflux may cause many symptoms (hoarseness, sore throats, voice change, globus sensation, frequent throat cleaning, dysphagia) and signs (edema of larynx, contact ulcers of the larynx, laryngeal polyps, subglottic stricture) that can occur on the larynx. Moreover, GERD has been implicated as a risk factor in the development of carcinoma of the larynx. These laryngeal manifestations are most probably consequences of a direct effect of gastric contents upon larynx.

A variety of symptoms and signs involving oral cavity and pharynx (buccal burning, bad breath, dental erosions, dry throat, pharyngeal tightness etc) have been described. Failure of the protective

prostaciclinei, kininelor şi radicalilor liberi ai oxigenului, azotului şi carbonului. Un rol important revine oxidului nitric, descris iniţial ca factor de relaxare endotelială şi considerat în 1992 "molecula anului". Cercetările privind prezenţa, sinteza enzimatică din arginină şi acţiunile sale miorelaxante la nivelul diverselor teritorii vasculare au fost onorate în 1998 cu premiul Nobel pentru Fiziologie şi Medicină.

La funcţiile clasice renale s-au adăugat de asemenea o serie de precizări interesante privind rinichiul ca organ endocrin, secretor de renină, eritropoetină şi medulină prevăzute cu acţiuni locale şi generale specifice. O atenţie deosebită s-a acordat din 1970 încoace SRA de origine extrarenală identificat histochimic şi radioimunologic la nivelul diverselor teritorii şi organe, ca factor de întregire a proprietăţilor centrale şi periferice ale angiotensinei circulante de origine renală. În această problemă a păcătuit şi colectivul nostru cu căutări privind SRA din creier şi glande anexe endocraniene.

La nivelul tubului digestiv, utilizându-se tehnici histochimice, imunocitochimice şi radioimunologice s-au identificat de asemenea, aproximativ 20 hormoni locali cu rol reglator sau modulator a fenomenelor mecanice şi chimice gastrointestinale. O parte dintre aceştia şi în deosebi polipeptidul vasoactiv intestinal (VIP) şi KC-PZM se regăsesc şi în creier ca reglatori locali ai complexului hipotalamo-hipofizar în primul caz şi ca modulatori ai senzaţiei de foame şi saţietate în cel de al doilea. În cazul ingestiei de apă, s-a precizat că rolul principal revine angiotensinei cerebrale ca excitant fiziologic al organului subfornical periependimar. Rolul de sistem endocrin difuz a tubului digestiv a fost întregit de rezultatele cercetărilor referitoare asupra mucoasei gastro-intestinale ca organ senzorial declanşator nu numai de reacţii mecanice şi secretorii de sucuri digestive ci şi de substanţe endocrine şi imune locale. S-a precizat că funcţia senzorială a mucoasei digestive, care conţine 70-80% din celulele generatoare de reacţii imune ale organismului, realizează integrarea şi întregirea manifestărilor mecanice şi chimice gastro-intestinale cu reacţii de apărare imunitară locală.

Un alt domeniu în care s-au realizat progrese importante cu participarea de această dată a două mari personalităţi din ţara noastră este cel al endocrinologiei. După cum se ştie, Prof. N. Paulescu a descoperit insulina în 1921, iar Prof. Gr. T. Popa este descoperitorul (împreună cu Una Fielding) a sistemului port hipofizar şi a cerebrostimulinei (un amestec precizat ulterior de ACTH, TSH şi ADH) în LCR recoltat din ventricolul III. Punând bazele cercetărilor asupra circulaţiei portale hipotalamo-hipofizare şi prezenţei hormonilor hipofizari în LCR, Prof. Gr.T. Popa este considerat precursor al neuroendocrinologiei moderne. Cercetările sale au stat la baza descoperirilor ulterioare privind hormonii hipofizotropi hipotalamici şi rolul endocrin al hipotalamusului ca „glandă endocrină diencefalică".

La aceste progrese se adaugă descoperirea sistemului endocrin difuz, paracrin sau APUD, secretor de hormoni locali în numeroase ţesuturi şi organe, ca produşi de metabolism intermediar proteic şi lipidic.

Pe plan funcţional s-a stabilit că hormonii locali prelungesc în timp acţiunile de tip excitator sau inhibitor ale neurotransmiţătorilor chimici şi a hormonilor circulanţi. Astfel s-a precizat că sistemul endocrin difuz reprezintă cea de-a treia cale efectoare a reacţiilor adaptative, alături de calea nervoasă somato-vegetativă şi de descărcările hormonale clasice.

Mai puţin spectaculare sunt progresele din domeniul neurofiziologiei, deşi s-au obţinut şi în acest domeniu numeroase rezultate privind particularităţile structurale şi funcţionale ale sistemului nervos central şi periferic.

Până în prezent s-au precizat bazele neuroumorale şi electrofiziologice ale transmiterii

sinaptice centrale şi periferice, stabilindu-se că peste 40 de substanţe cu structură aminică, aminoacidică, peptidică sau lipidică îşi dispută candidatura la rolul de mediator, cotransmiţător sau modulator chimic la nivelul releelor polisinaptice cerebrospinale. În ultimii ani au apărut dovezi experimentale în favoarea transmiterii influxului nervos pe cale gazoasă, având ca principali neurotransmiţători NO şi CO. Aceştia ar participa la transmiterea chimică interneuronală atât anterogradă cât şi retrogradă, contribuind la realizarea potenţării postsinaptice de lungă durată din timpul proceselor de memorare şi învăţare.

Ca mediator chimic gazos, NO pare să participe şi la transmiterea noncolinergică şi nonadrenergică denumită nitrinergică, de la nivelul tubului digestiv şi căilor respiratorii.

Progrese importante s-au obţinut în domeniul diverselor forme de activitate reflexă şi conştientă a creierului începând cu somnul şi veghea şi sfârşind cu bazele neuroumorale ale durerii, memoriei şi învăţării, fără succese deosebite deocamdată în celelalte forme de activitate nervoasă superioară. Se pare că problematica neuroştiinţei va constitui obiectul uneia din preocupările dominante ale cercetărilor biomedicale în secolul care vine.

Un ultim şi scurt exemplu se referă la aportul biologiei celulare şi moleculare la progresul ştiinţelor fiziologice. Realizând disecţia şi studiul structurilor vii de la nivel celular şi molecular, cercetările de biologie şi genetică moleculară au contribuit în ultimele decenii la precizarea substratului morfochimic al multor forme de activitate celulară şi tisulară. Ca exemple pot fi date atât cercetările asupra structurii chimice a diverselor tipuri şi subtipuri de receptori membranari, citosolici şi nucleari ca traductori de informaţii, cât şi alterările genetice din unele boli cardiovasculare, neurologice, endocrine şi neoplazice.

La rândul lor cercetările de inginerie genetică privind expresia genică a substanţelor biologic active şi consecinţele biologice induse de clonare în vederea stabilirii de noi linii genice, au dus la realizarea de modele experimentale transgenice utile reproducerii şi studierii diverselor stări normale sau patologice umane. Finalizarea cercetărilor privind cele aproximativ 100.000 de gene ale genomului uman până în anul 2003, va contribui desigur, atât la progresul substratului genetic al unor noi stări şi forme de activitate normală sau patologică, cât şi la introducerea terapiei genice a bolilor cu substrat genetic.

Numeroase alte exemple pot fi date pentru a demonstra că medicina secolului al XXI-lea va fi dominată de înţelegerea din ce în ce mai profundă a mecanismelor genetice implicate în realizarea funcţiilor organismului. Un aport cognitiv important va fi adus în continuare de ştiinţele fiziologice, chemate să aprofundeze, să integreze şi să interpreteze datele de biochimie, biofizică şi genetică moleculară în concepte integrative noi.

Ca disciplină integrativă şi interpretativă, fiziologia îşi va deplasa în deceniile următoare centrul de greutate a autoreglărilor neuro-endocrino-metabolice de la nivelul marilor funcţii ale organismului la nivel celular şi molecular devenind biologie integrată.

Orientarea analitică este necesară în fiziologie dar nu este suficientă, pentru că întregul înseamnă mai mult decât suma părţilor. Cunoaşterea mecanismelor intime ale componentelor trebuie raportată la întregul organism, ale cărui celule, ţesuturi şi organe funcţionează ca un tot unitar. De aici necesitatea orientării duble a fiziologiei şi întregirii aspectelor analitice celulare şi moleculare cu cele integrative sistemice.

Într-un articol publicat recent, Prof. Swynghedaw, preşedintele FEPS, afirmă că fiziologia, anticameră a patologiei, reînvie odată cu lansarea conceptului integrativ de fiziom şi de genomică funcţională, ca părţi ale fiziologiei moderne. În acest context a

7. Danus O., Casar C., Larrain A., Pope C.E. II., Esophageal reflux - an unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. *J. Pediatr* 1976; 89: 220-4.
8. Euler AR, Byrne WJ, Ament ME, et al. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1979; 63: 47-51.
9. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. *Chest* 1994; 106: 1793-6.
10. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 393-8.
11. Balaban DH, Yamamoto Y, Liu J, et al. Sustained esophageal contraction: a marker of esophageal chest pain identified by intraluminal ultrasonography. *Gastroenterology* 1999; 116: 29-37.
12. Smith JL, Lankai E,Opekum AR,M et al. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1989; 96: 683-8.
13. Martin ME, Grunstein MM, Larsen GL. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann Allergy* 1982; 49: 318-22.
14. Donald IP, Ford GA, Wilkinson SP. Is 24-hour ambulatory oesophageal pH monitoring useful in a district general hospital? *Lancet* 1987; i: 89-92.
15. Pellegrini CA, DeMeester TR, Johnson LF, Skinner DB. Gastroesophageal reflux and pulmonary aspiration: incidence, functional abnormality, and results of surgical therapy. *Surgery* 1979; 86: 110-19.
16. Ghaed N, Stein M. Assessment of a technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Ann Allergy* 1979; 42: 306-8.
17. Shaker R, Milbrath M, Ren J, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1575-82.
18. Johnson D.A. Workshop Consensus Report on the Extraesophageal Complications of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30 (Suppl.): S51-S53.
19. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, et al. Medical and surgical treatment of non-allergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991; 99(6): 1330-5.
20. Katz Ph.O. Medical Therapy of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30 (Suppl.): S42-S44.
21. Khoury R. Paoletti V, Cohn J, et al. Cisapride improves pulmonary function tests in patients with gastroesophageal (GE) reflux and chronic respiratory symptoms şabstractţ. *Gastroenterology* 1998; 114: 712.
22. Harding SM, Richter JE, Bradley, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppression therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100: 395-405.
23. Kamel PL, Hanon D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994; 96: 321.
24. Hanson DG, Karnel PL, Kahrilas PJ. Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. I *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 550-5.
25. Hihder R.A. Surgical Therapy for GERD. Selection of Procedures, Short - and Long-term Results. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30 (Suppl.): S48-S50.
26. Watson DI, Jamieson GG, Devitt PG, et al. Changing strategies in the performance of laparoscopic Nissen fundoplication as a result of experience with 230 operations. *Surg Endosc* 1995; 9: 961-6.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

POTENŢIALELE ELECTRICE CELULARE ÎN HIPERTROFIA CARDIACĂ EXPERIMENTALĂ

M. Sabău*
Universitatea de Medicină şi Farmacie din Târgu Mureş
Catedra de Fiziologie

CELLULAR ELECTRICAL POTENTIALS IN EXPERIMENTAL CARDIAC HYPERTROPHY (Abstract): Myocardial hypertrophy is considered as an adaptive mechanism of the heart submitted to mechanical overload manifested by an increase of ventricular mass. For the study of the myocardial hypertrophy different experimental models were proposed although the transposition of the results in clinical conditions is difficult. In the adaptive mechanisms of the heart of great importance are the electro-mechanical interrelations. Mechanical alterations during cardiac hypertrophy are characterized by a reduced shortening velocity and an increase of the time to peak tension. They are due to the prolongation of action potential duration especially of its plateau and a decreased rate of repolarization because of the increase of the peak I_{Ca} and I_{Ca} density, and the slower inactivations of the maximal I_{Ca}. Abnormalities of the K^+ currents I_{K1} and I_K may contribute to the prolongation of action potential duration. The instability of Ca^{2+} transients in hypertrophic myocardium can cause the apparition of cardiac arrhythmias. **Key words**: MYOCARDIAL HYPERTROPHY, CONTRACTION, ACTION POTENTIAL, IONIC CHANNELS

Hipertrofia miocardului reprezintă un mecanism de adaptare a inimii supusă unor supraîncărcări de volum sau de presiune, caracterizat printr-o creştere a masei ventriculare. Într-o cavitate mare un anumit grad de scurtare a fibrelor va fi urmată de ejectarea unui volum crescut de sânge.

În termeni fizici hipertrofia poate fi considerată ca un mijloc de a reduce stress-ul ventricular prin creşterea grosimii pereţilor. Stress-ul exercitat asupra miocardului în timpul sistolei, adică forţa per unitate de suprafaţă, depinde de presiunea din ventriculi, de mărimea şi forma acestora ca şi de grosimea pereţilor (8).

Hipertrofia nu este o simplă versiune „mai mare" a miocardului, celulele acestuia suferind importante modificări ale proprietăţilor lor electrice, mecanice, biochimice sau genetice (18,30,31).

Hipertrofia ventriculară a fost studiată folosind numeroase modele experimentale (fistula aorto-cavă, stenoza aortică sau pulmonară, insuficienţe valvulare, hipertensiunea arterială, efortul fizic) la diverse specii de animale (şobolan, pisică, câine, dihor, iepure) (19), de unde şi diversitatea rezultatelor obţinute care depind şi de durata sau vârsta animalelor de experienţă (5,25).

Supraîncărcarea ventriculară reprogramează expresia genelor cardiace, stimulii implicaţi fiind întinderea pasivă, factorii de creştere, stimularea adrenergică, acelaşi

* Prof. Dr. Marius Sabău, Universitatea de Medicină şi Farmacie din Târgu-Mureş, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 065-215551 /174,175, e-mail: rectorat@umftgm.ro

32. Thollon C., Kreher P., Charlon V., Rossi A., Hypertrophy induced alteration of AP and effects of the inhibition of angiotensin converting enzyme by perindipril in infarcted rat hearts, *Cardiovasc. Res.*, 1989, 23, 224-230.
33. Waldenstrom A., Schwartz K., Swynghedauw B., Cardiac hypertrophy: from fetal to fatal ?, *Clin. Physiol.*, 1989, 9, 315-320.
34. Wickenden A., Kaprielian R., Kassiri Z.et al., The role of action potential prolongation in altered intracellular Ca handling in the pathogenesis of heart failure, *Cardiovasc. Res.*, 1998, 37, 312-323.

NOUTATE

UN NOU GHID ÎN CLASIFICAREA ŞI TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE (HTA)

Recent The World Health Organization - International Society of Hypertension a elaborat un nou ghid pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Noul ghid se bazează pe ultimile studii epidemiologice şi trialuri clinice şi este în acord cu ultima clasificare a hipertensiunii arteriale dată de The United States Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Tratament of Hight Blood Pressure (JNC VI), care ţine seama de: stratificarea riscului, nivelele ţintă ale tensiunii arteriale (TA) sub 130/85 mmHg (nivel asociat cu reducerea mortalităţii şi morbidităţii cardiovasculare), factorii de risc cardiovascular, asocierea diabetului zaharat. In noua clasificare la persoanele peste 18 ani se consideră TA optimală <120/80 mmHg, TA normală sub 130/85 mmHg, high-normal: 130-139/85-89 mmHg, HTA gradul 1 (uşoară): 140-159/90-99 mmHg (subgrupul de graniţă 140-149/90-94 mmHg), HTA gradul 2 (moderată): 160-179/100-109 mmHg, HTA gradul 3 (severă): peste 180/110mmHg. HTA sistolică izolată: 140/<90 mmHg (subgrupul de graniţă 140-149/90 mmHg). In noua clasificare persoanele vârstnice nu sunt separate de celelalte persoane. In ceea ce priveşte tratamentul HTA, scopul principal îl constituie reducerea riscului total de mortalitate şi morbiditate cardiovasculară. Reducerea tuturor factorilor de risc identificaţi precum fumatul, colesterolul crescut sau diabetul zaharat se asociază tratamentului HTA. Terapia medicamentoasă ar trebui asociată schimbării stilului de viaţă, modificărilor dietetice sau exerciţiului fizic.Ca o relaţie între riscul cardiovascular şi TA, scopul terapiei antihipertensive este de a aduce TA la nivelele normale sau optimale după noua clasificare. Astfel se consideră necesară reducerea TA sub 130/85 mmHg la tineri, persoanele de vârstă medie şi pacienţii diabetici hipertensivi. Pentru persoanele vârstnice se acceptă valori sub 140/90 mmHg. Cele şase clase de medicamente antihipertensive (diuretice, beta-blocante, inhibitori ACE, antagonişti calcici, antagonişti receptorilor angiotensinici II şi alfa blocanţi) sunt menţionate în noul ghid iar alegerea unui medicament se va face individual în funcţie de mai mulţi facori precum vârsta, prezenţa altor boli cardiovasculare etc. Principiile generale ale terapiei medicamentoase includ: iniţierea tratamentului cu un singur medicament în dozele cele mai mici, schimbarea clasei terapeutice dacă răspunsul sau tolerabilitatea la primul drog sunt reduse, utilizarea medicamentelor cu acţiune prelungită (24 h) a căror avantaj îl reprezintă atât controlul TA cât şi protecţia faţă de evenimentele cardiovasculare sau dezvoltarea atingerii organelor ţintă. Utilizarea de combinaţii medicamentoase cu efect hipotensiv maxim şi efecte secundare minime, utilizarea a două sau mai multe droguri poate fi necesară pentru controlul TA la majoritatea pacienţilor (conform celor mai recente trialuri). Se consideră utilă şi utilizarea de doze mici de aspirină (respectîndu-se contraindicaţiile) (WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension, *J. Hypertens.*1999,17,151-83)

F. Mitu

OSTEODISTROFIA RENALĂ (I)

A. Covic*, Laura Florea*, Cristina Ungureanu, Maria Covic***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Clinica a IVa Medicală - Nefrologie, Spitalul Clinic „C.I. Parhon"
** Clinica de Endocrinologie, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon"

RENAL OSTEODYSTROPHY (Abstract). Renal bone disease represents one of the major complications of end-stage renal disease, accounting for the numerous and various changes at bone level, determined by abnormal calcium and phosphorus homeostasis and by changes in calcitriol and PTH synthesis. PTH represents as well a major uraemic toxin, exerting profound systemic effects, particularly at the cardiovascular level. PTH synthesis is mainly controlled by changes in calcium-phosphorus balance and calcitriol production by the kidneys. Several others factors are important in the development of secondary hyperparathyroidism: acidosis, autonomisation of PTH secretion and peripheral (target-organ) resistance to PTH actions. Although bone biopsy represents the definitive diagnostic test to differentiate between osteitis fibrosa, low-turnover bone disease and bone involvement unrelated to disturbed calcium metabolism (i.e.β_2-microglobulin-related amyloidosis), plasma intact PTH generally exhibits a reasonably good relation with bone histology parameters. Moreover serum bone-specific alkaline phosphatase isoenzyme, serum pyridinoline and the novel serum markers for bone turnover are highly specific and correlate with bone histomorphometry parameters, so that, preventive and therapeutic strategies should be re-evaluated based solely on biochemical parameters. **Key words:** CALCIUM PHOSPHORUS BALLANCE, CALCITRIOL PRODUCTION, BONE BIOPSY

DEFINIŢIE

Osteodistrofia renală reprezintă *ansamblul maladiilor osoase ale pacientului cu insuficienţă renală cronică (IRC), legate de dezechilibrul fosfo-calcic, consecinţă directă a IRC sau indirectă legată de terapia iatrogenă (3).*

ETIOPATOGENIE

Scăderea filtrării glomerulare (FG) între 80-60 ml/min se însoţeşte de ruperea echilibrului dintre parathormon (PTH) şi vitamina D, cu creşterea secreţiei şi activităţii PTH şi scăderea vitaminei D.

Factorii declanşatori ai hiperparatiroidismului (HPT) secundar:

1. *Hiperfosfatemia*

Mecanisme:

a) Absorbţie intestinală crescută;
b) Scăderea fosfaturiei (Cl < 30 ml/min);
c) Mobilizarea crescută de fosfaţi din oase datorită acţiunii PTH.

Consecinţe:

a) Hipocalcemie ce determină hipersecreţie de PTH cu normalizarea nivelelor serice ale calciului (prin mobilizare osoasă) şi respectiv a fosfaţilor (prin excreţie renală crescută). Când ciclul reîncepe, treptat apare hiperparatiroidismul secundar şi se dezvoltă hiperplazia paratiroidiană (8). Hiperfosfatemia postprandială nu este totuşi crescută în fazele timpurii ale IRC, retenţia de fosfat nefiind, deci, singurul factor trigger pentru iniţierea hiperparatiroidismului (14);
b) Inhibă 1-hidroxilaza renală (13) cu scăderea sintezei calcitriolului ($1,25(OH)_2D_3$) ceea ce va determina:

explicate prin metodologia folosită în aprecierea curenţilor ionici ca şi prin modelele diferite de producere a hipertrofiei sau gradul disfuncţiei miocardice.

În ceea ce priveşte rolul activităţii Na^+ intracelular în cazul miocardului hipertrofic studii cu microelectrozi Na^+ senzitivi (7) la dihor au arătat că această activitate nu este modificată şi că deci alterarea contracţiei se datoreşte altor cauze legate în primul rând de disponibilitatea Ca^{2+} intracelular. Totuşi o supraîncărcare de presiune poate influenţa reglarea activităţii Na^+_i prin alterarea schimbului sarcolemal Na^+/ Ca^{2+} sau prin intermediul transportului mitocondrial al Ca^{2+}. Cu ajutorul microelectrozilor Ca^{2+} senzitivi s-a putut constata o creştere a Ca^{2+} intracelular la muşchiul papilar obţinut de la dihor cu hipertrofie ventriculară dreaptă, creştere atribuită unei tamponări intracelulare reduse a Ca^{2+} prin scăderea preluării acestuia de către RS datorită deficienţei Ca^{2+}-ATP-azei ca şi unei reduceri a efluxului sarcolemal al Ca^{2+} în cadrul schimbului Na^+/ Ca^{2+}(6).

Legată de alterarea mişcărilor ionice în miocardul hipertrofic este şi tendinţa la apariţia unor aritmii. Instabilitatea dintre efluxul şi influxul de Ca^{2+}, mai accentuată în ischemie, încetinirea mişcărilor acestuia în iteriorul celulei la care se pot adăuga alterări ale curenţilor de K^+ şi a schimburilor Na^+/Ca^{2+} ca şi apariţia unor curenţi specifici nodului sinoatrial I_f sau I_{CaT} (31) demonstrează vulnerabilitatea crescută a miocardului hipertrofic la apariţia aritmiilor mai ales în condiţiile unui flux coronar neadecvat. În aceste condiţii miocardul hipertrofic supus unor perioade de anoxie, ischemie sau unei supraîncărcări bruşte de Ca^{2+} nu poate face faţă acestor episoade în aceleaşi condiţii ca şi miocardul normal. Sensibilitatea la Ca^{2+} a miocardului hipertrofic ca şi a celui senescent este mai mare (14), posibilitatea apariţiei oscilaţiilor spontane ale Ca^{2+} cauzatoare de aritmii fiind crescută.

BIBLIOGRAFIE

1. Aronson R. S., Characteristics of AP of hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension, *Circulation Res.*, 1980, 47, 443-454.
2. Arsenescu Gh., Sabău M., Roşca Gh., Roşca S., Avrigeanu V., The role of increased Ca^{2+} influx as a possible additional adaptive mechanism in experimental LVH, *Rev. Roum. Physiol.*, 1978, 15 (3), 157-160.
3. Arsenescu Gh., Sabau M., Avrigeanu V. et al., Studies concerning the role of myocardial hypertrophy and of intramural tension as determinants of the increased voltage in concentric LVH, *Rev. Roum. Physiol.*, 1981, 18, 265-272.
4. Assayag P., Carre F., Chevalier B. et al., Compensated cardiac hypertrophy-arrhythmogenicity and the new cardiac phenotype I: Fibrosis, *Cardiovasc. Res.*, 1997, 34, 439-444.
5. Basset A., Gerband H., Chronic partial occlusion of the pulmonary artery in cats, *Circulation Res.*, 1973, 32, 15-26.
6. Baudet S., Leoty C., Noireau J., The effect of hypertrophy on the intracellular calcium activity in isolated right ventricular tissue from ferret, *J. Physiol.*, 1988, 406, 209.
7. Baudet S., Noireaud J., Leoty C, Intracellular Na activity measurements in the control and hypertrophied heart of the ferret : an ion sensitive microelectrode study, *Pflugers Arch.*, 1991, 418, 313-318.
8. Bing O., Matsushita S., Fanburg B., Levine H., Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertrophy, *Circ. Res.*, 1971, 28, 234-245.
9. Bouron A., Potreau D., Raymond G., The L-type Ca current in single hypertrophied cardiomyocytes isolated from the right ventricle of ferret heart, *Cardiovasc. Res.*, 1992, 26, 662-670.

10. Bradley H., Houser S., Voltage dependence of contraction and Ca current in severely hypertrophied feline ventricular myocytes, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1991, 23, 717-726.
11. Brooksby P., Levi A., Jones J., The electrophysiological characteristics of hypertrophied ventricular myocytes from spontaneously hypertensive rat, *J. Hypertension*, 1993, 11, 611-622.
12. Callens F., Myoux E., Mouas Ch. et al., Normal responsiveness to external Ca and to Ca channel modifying agents in hypertrophied rat heart, *Am.J.Physiol.*, 1990, 258, H1727-H1734.
13. Cameron J., Myerburg R., Wong S., Gaide M., Epstein K., Alvarez T., Gelband H., Guse P., Basset A., Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced LV pressure overload, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983, 2, 481-487.
14. Cerbai E., Barbieri M., Li Q., Mugelli A., Ionic basis of action potential prolongation of hypertrophied cardiac myocytes isolated from hypertensive rats of different ages, *Cardiovasc. Res.*, 1994, 28, 1180-1187.
15. Chevalier B., Callens F., Charlemagne D., et al, Signal and adaptational changes in gene expression during cardiac overload, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1989, 21 (suppl.V), 71-77.
16. Dhalla N., Heyliger C., Shan K., et al., Remodeling of membrane systems during the development of cardiac hypertrophy and to pressure overload, *The Adapted Heart*, Nagano M., Takeda N., Dhalla N., eds, Raven Press NY, 1994, 27-50.
17. Hart C., Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure, *Cardiovasc. Res.*, 1994, 28, 933-946.
18. Jacob R., Brändle M., Dierberger B., Rupp H., *Functional consequences of cardiac hypertrophy and dilatation in pharmacology of cardiac and vascular remodeling*, Smits J. F., ed., Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1991.
19. Jouannot P., Gourdier B., Hatt P., L' hypertrophy cardiaque experimetale du rat, *Arch. Mal. Coeur*, 1973, 8, 1067-1076.
20. Kaufman R., Hamburger H., Wirth H., Disorder in excitation-contraction coupling of cardiac muscle from cats with experimentally produced RVH, *Circulation Res.*, 1971, 28, 346-357.
21. Keung E., Ca current is increased in isolated adult myocytes from hypertrophied rat myocardium, *Circulation. Res.*, 1989, 64, 753-763.
22. Kleiman R., Houser S., Ca currents in normal and hypertrophied isolated feline ventricular myocytes, *Am. J. Physiol.*, 1988, 255, H1434-H1442.
23. Kleiman R., Houser S., Outward currents in normal and hypertrophied feline ventricular myocytes, *Am. J. Physiol.*, 1989, 256, H1450-H1461.
24. Kowey P., Frichling T., Sewter J.et al., Electrophysiological effects of LVH, *Circulation*, 1991, 83, 2067-2075.
25. Lecarpantier Y., Riou B., Clergue M. et al., The contraction-relaxation coupling during pressure induced cardiac hypertrophy, *Eur. Heart J.*, 1990, 11 (Suppl.G), 46-53.
26. Nabauer M., Potasium channel down regulation in heart failure, *Cardiovasc. Res.*, 1998, 37, 324-334.
27. Pedroni P., Perez G., Matiazzi A., Ca sensitivity of isometric tension in intact papillary muscles and chemically skinned trabeculae in different models of hypertensive hypertrophy, *Cardiovasc. Res.*, 1990, 24 (7), 584-590.
28. Richard S., Leclercq F., Lemaire S.et al., Ca currents in compensated hypertrophy and heart failure, *Cardiovasc. Res.*, 1998, 37, 300-312.
29. Swynghedauw B., Delcayre C., *Biology of cardiac overload*, Pathobiol. Ann., Raven Press, New York, 1982, 12, 137-183.
30. Swynghedauw B., The biological limits of cardiac adaptation to chronic overload, *Eur. Heart J.*, 1990 (Suppl.G), 87-94.
31. Swynghedauw B., Chevalier B., Charlemagne D., Cardiac hypertrophy arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype.The cellular adaptational process, *Cardiovasc. Res.*, 1997, 35, 6-12.

stimul putînd induce răspunsuri diferite în funcţie de stadiul de dezvoltare (4,15).

Deşi transpunerea acestor rezultate în condiţii clinice este dificilă, nu numai din cauza varietăţii modelelor şi a stadiilor evolutive diferite ci şi din cauza modului de obicei brusc al instalării hipertrofiei, studiile experimentale ne-au adus multe explicaţii cu privire la modul de producere a hipertrofiei, modificările ultrastructurale şi funcţionale şi consecinţele acestora asupra performanţei cardiace.

De remarcat este şi faptul că la indivizii care au suferit un infarct, ţesutul lezat se cicatrizează, dar cel sănătos se hipertrofiază ducând la o remodelare ventriculară regională care are caracteristici asemănătoare cu cele menţionate în supraîncărcările de volum, la care se mai adaugă tulburările provocate de ischemie (16).

Pentru funcţia celulelor miocardice de o importanţă deosebită s-au dovedit modificările proprietăţilor lor electrice şi mecanice. Acestea sunt strâns legate şi sunt interpretate prin prisma mişcărilor ionice a căror descifrare încă nu este completă.

Interrelaţia dintre fenomenele electrice şi mecanice în cursul hipertrofiei ventriculare experimentale a constituit o mai veche preocupare a noastră, rezultatele obţinute susţinând ipoteza conform căreia hipertrofia ventriculară realizează o adaptare a miocardului la condiţiile de suprasolicitare în care un influx sporit de Ca^{2+} ar putea constitui unul dintre mecanismele prin care aceasta se realizează (2,3).

Alterarea mecanică a miocardului hipertrofic se caracterizează nu atât prin scăderea tensiunii dezvoltate, fenomen prezent la pisică (10,20), dar nu şi la şobolan (21), cât prin reducerea vitezei de scurtare şi creşterea timpului necesar atingerii forţei maximale (10,12).

Scăderea vitezei de scurtare reduce consumul energetic la un nivel mai scăzut decât rata la care este asigurat de procesele metabolice, constituind un important mecanism adaptativ (33).

Privind fenomenele electrice, majoritatea studiilor arată că potenţialele de acţiune ale celulelor miocardice hipertrofiate nu se modifică vizibil ca mărime dar durata lor se alungeşte semnificativ la 25% şi 50% din amplitudinea lor (1,10,14,21,22,23,29,32).

Variabilitatea unor rezultate se explică prin metodele de studiu, modul de producere a hipertrofiei sau specia animală (25).

La şobolani amplitudinea potenţialelor de acţiune nu se modifică, dar se menţionează alungirea lor (2,11,13,17,24). Această alungire se mai observă şi în alte diverse situaţii: efort fizic, tratament cu tiroxină, hipertensiunea arterială, supraîncărcările de volum (32). Alungirea potenţialelor de acţiune a putut fi confirmată şi la om pe preparatele obţinute în cursul intervenţiilor chirurgicale pe cord (34).

Cea mai probabilă cauză a alungirii potenţialelor este o inactivare mai lentă a curentului lent de Ca^{2+} spre interior, I_{Ca} (28, 34). Mişcările Ca^{2+} sunt prelungite în hipertrofia cardiacă atât la unele animale (iepure, şobolan) cât şi la om (31). Reticulul sarcoplasmic (RS) poate avea un rol important, o creştere a duratei depolarizării fiind necesară pentru a menţine un nivel suficient al eliberării de Ca^{2+} în citosol de către RS în cazul hipertrofiei ventriculare (32).

Pentru Keung (21) alungirea potenţialului de acţiune se datoreşte creşterii densităţii curentului de vârf şi a unei inactivări mai lente a I_{Ca} maximal. Fluxul transmembranar al Ca^{2+} pe calea acestui curent în celulele hipertrofiate este inadecvat pentru a atinge un nivel de Ca^{2+} liber citoplasmatic suficient pentru activarea directă parţială a miofilamentelor contractile. Totuşi o astfel de creştere poate asigura mărirea cantităţii de Ca^{2+} activator şi/sau să servească amplificării eliberării acestuia din RS, contribuind prin aceasta la menţinerea tensiunii de vârf în cazul miocardului hipertrofic.

Există o corelaţie directă între durata platoului potenţialului de acţiune şi mărimea fluxului transsarcolemal de Ca^{2+} cu rol activator şi tensiunea dezvoltată. I_{Ca} este semnificativ crescut în miocardul şobolanilor cu hipertrofie vetriculară sau există o încetinire a cineticii de inactivare a I_{Ca}. Tot la şobolani s-a constatat că numărul locurilor de legare dihidropiridinice şi mărimea curentului de vârf a Ca^{2+} creşte proporţional cu gradul hipertrofiei (12).

La pisică, densitatea I_{Ca} nu este modificată în hipertrofia moderată, dar ea scade în hipertrofia severă (10).

I_{Ca} crescut şi inactivat lent afectează contracţia miocardică prin:

- prelungirea platoului potenţialului de acţiune
- creşterea fluxului transmembranar al Ca^{2+} activator pentru cuplul electromecanic.

În cazul hipertrofiei ventriculare, creşterea I_{Ca} şi prelungirea platoului reprezintă mecanisme compensatorii prin care se asigură Ca^{2+} necesar contracţiei miofilamentelor cu volum crescut aflate în celulele miocardului hipertrofic (9).

Răspunsul contractil redus în prezenţa unui influx redus de Ca^{2+} s-ar putea explica prin mai mulţi factori a căror importanţă ar trebui dovedită:

- efluxul crescut de Ca^{2+} prin schimbul Na^+/ Ca^{2+}
- capacitatea crescută de tamponare a Ca^{2+} citosolic care contrabalansea-ză efectul influxului crescut şi menţine Ca^{2+} intracelular la nivele normale
- eliberarea şi recaptarea anormală a Ca^{2+} în RS
- sensibilitatea scăzută a dispozitivului contractil la Ca^{2+}(22,27).

Studii efectuate la şobolani (12) au arătat că schimbul Na^+/ Ca^{2+} şi activitatea $Na^+ - K^+$ - ATP-azei sarcolemale nu suferă modificări, în timp ce activitatea Ca^{2+} - ATP-azei din RS se reduce concomitent cu alterarea activităţii receptorilor β_1 şi a celor muscarinici.

Deci modificările I_{Ca} depind de natura şi/ sau mărimea stress-ului hemodinamic, scăderea densităţii I_{Ca} în hipertrofiile severe se datoreşte fie scăderii numărului de canale de Ca^{2+} per unitatea de suprafaţă sarcolemală, fie scăderii numărului total de canale care se deschid.

Reducerea densităţii I_{Ca} poate duce la scăderea înălţimii platoului potenţialului de acţiune, dar alungirea duratei acestuia se poate datora şi altor mecanisme printre care se menţionează modificarea curenţilor rectificatori de K^+ "anormal" (22,26).

Astfel s-a observat o creştere a rectificatorului I_{K1} şi o reducere a rectificatorului întârziat I_K (22,23). Aceste anomalii se adaugă probabil celor ale I_{Ca} contribuind la configuraţia anormală a potenţialelor de acţiune în cazul miocardului hipertrofiat.

Anomaliile curentului rectificator întârziat I_K care se activează lent au rol în faza tardivă a platoului potenţialului de acţiune şi în repolarizarea finală, contribuind la alungirea sa. I_K se activează mai lent şi se deactivează mai rapid în miocitele hipertrofiate. Târziu în cursul platoului începe repolarizarea pe măsură ce curentul spre interior (mai ales I_{Ca}) se reduce, în timp ce curentul spre exterior (mai ales I_{K1} şi I_K) continuă să crească datorită activării lente a I_K.

La şobolanii hipertensivi cu hipertrofie ventriculară stângă s-a constatat şi o alterare a curentului de K^+ I_{to}, alterare care a putut fi corelată cu durata hipertensiunii (14).

Se susţine totuşi că alungirea duratei potenţialului de acţiune se datoreşte mai degrabă inactivării lente a I_{ca} decât unei reduceri a curentului spre exterior al K^+ sau unei deficienţe a curentului electrogenic spre exterior printr-o activare redusă a Na^+-K^+-ATP-azei, aşa cum au arătat experienţele de clamp voltage (21).

Discrepanţele faţă de cercetările care susţin rolul curenţilor de K^+ ar putea fi

- scăderea absorbţiei active de calciu în intestin → hipocalcemie → HPT;
- creşterea rezistenţei osoase la acţiunea PTH → hipocalcemie → HPT;

c) Stimulează osteoblastele determinând creşterea rezistenţei osoase la PTH;
d) Favorizează calcificările ectopice (creşte produsul Calciu-Fosfor >70);
e) Efect direct de stimulare paratiroidiană prin reducerea activităţii fosfolipazei A cu reducerea producţiei de acid arahidonic şi scăderea sensibilităţii la nivelurile calcemiei (10).

2. *Hipocalcemia*

Mecanisme

a) Scăderea absorbţiei intestinale a calciului prin:
   - deficit de sinteză a calcitriolului;
   - aport alimentar scăzut datorită anorexiei;
   - scăderea receptivităţii enterocitelor la acţiunea vitaminei D_3 a PTH datorită inhibării fosforilării oxidative de către toxinele uremice (13).
b) Scăderea eliberării calciului din oase la acţiunea PTH prin:
   - deficit de vitamina D;
   - hiperfosfatemia care interferă cu PTH;
   - retenţia unor substanţe care împiedică acţiunea PTH;

Hipocalcemia intermitentă sau continuă creşte sinteza de pre-pro PTH şi eliberarea de PTH; totuşi scăderea calciului plasmatic nu apare la toţi pacienţii cu IRC timpurie.

Calcemia poate fi scăzută, normală sau crescută în condiţiile autonomizării hiperparatiroidismului secundar sau prin terapie inadecvată.

3. *Scăderea concentraţiei sangvine a calcitriolului.*

Calcitriolul exercită efecte inhibitoare asupra PTH prin următoarele mecanisme:

a) inhibarea sintezei PTH, mai precis a genei PTH şi translaţiei ARN_m pre-pro PTH;
b) creşterea sensibilităţii celulelor paratiroidiene la nivelurile calcemiei;
c) indirect prin creşterea absorbţiei intestinale a calciului cu creşterea concetraţiei sangvine a acestuia;
d) efect antimitotic asupra celulelor paratiroidiene (12).

În IRC scade sinteza şi activitatea calcitriolului datorită:

a) scăderea masei nefronilor;
b) stimularea permanentă de către PTH determină un fenomen „down-regulation" la nivelul receptorilor renali cu scăderea activităţii 1-hidroxilazei;
c) hiperfosfatemia şi toxinele uremice (purinele) deprimă activitatea 1-hidroxilazei;
d) modificări ale receptorului tisular al vitaminei D datorate sindromului uremic;

În IRC timpurie concentraţia serică a calcitriolului se află de obicei la limita inferioară a normalului în ciuda factorilor menţionaţi, probabil datorită stimulării crescute a sintezei renale de către PTH. Odată cu evoluţia IRC, efectul compensator al PTH asupra deficitului de calcitriol este depăşit şi odată cu scăderea filtrării glomerulare se accentuează deficitul absolut de D_3 care va conduce la apariţia HPT secundar.

4. *Parathormonul*

- în IRC are loc iniţial o creştere difuză şi policlonală cu hiperparatiroidism secundar, care ulterior se transformă într-o neoplazie monoclonală, prin autonomizare funcţională - hiperparatiroidism terţiar. Este implicată pierderea genei supresorului tumoral localizat pe cromozonul 11 cu dezvoltarea hiperplaziei monoclonale, precum şi alte anormalităţi genetice ce se află încă în studiu (12);
- la unii pacienţi uremici apar modificări ale receptorului paratiroidian al vitaminei D - în special o reducere a densităţii receptorilor (7) sau alterări ale transferului intracitoplasmatic ale complexului receptor-calcitriol la genele-ţintă cu dispariţia efectului antimitotic paratiroidian al calcitriolului;

- modificarea sensibilităţii paratiroidelor la nivelurile sangvine de calciu cu implicarea unor mecanisme multiple:
  - mecanism de „down regulation" în ţesutul paratiroidian;
  - reducere marcată a densităţii şi numărului receptorilor Ca-sensibili, existând o corelaţie de tip invers între numărul lor şi greutatea şi proliferarea glandulară;
  - distribuţie similară cu cea a receptorului pentru calcitriol (1);
- fragmentele bioactive ale PTH sunt metabolizate la nivel renal, cu acumularea lor la pacienţii uremici;
- nu trebuie uitat efectul negativ al excesului de PTH asupra altor ţesuturi „non clasice": miocard, sistem nervos central şi periferic, sistem hematopoietic, glande endocrine, justificând includerea sa printre toxinele uremice.

5. *Vitamina D*

- la pacienţii uremici cu melanodermie scade sinteza cutanată a vitaminei D;
- la pacienţii cu proteinurie sau la cei cu dializă peritoneală cronică ambulatorie se pierd proteinele de transport ale vitaminei D, urinar şi respectiv în lichidul de dializă (13);
- sinteza extrarenală a vitaminei D-în celulele osoase, de exemplu, în cadrul reglării paracrine-poate fi alterată în paralel cu deficitul general.

6. *Acidoza metabolică*

- produce demineralizare osoasă şi balanţă calcică negativă (13);
- inhibă 1-hidroxilaza renală (14).

7. *Excesul de aluminiu*

Aluminiul conţinut în băile de dializă sau în chelatorii intestinali de fosfaţi este implicat în patogenia osteomalaciei şi a osteopatiei adinamice.

Aluminiul se depune intracelular la nivel mitocondrial şi lizozomal în osteoblast şi extracelular în frontul de calcificare, sub formă izolată sau cu cristalele de hidroxiapatită, determinând efecte toxice locale. La nivel paratiroidian aluminiul inhibă secreţia hormonală.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

I. *ODR cu remodelare osoasă crescută*

- Anomalia cea mai frecventă, determinată de HTP secundară;
- Caracterizată prin (3):

1. indicatori ai resorbţiei osoase exagerate (creşte numărul şi activitatea osteoclaştilor şi apar trabecule neregulate);
2. indicatori ai osteoformării accelerate (creşte numărul şi activitatea osteoblaştilor, creşte suprafaţa şi volumul osteoidului a cărui grosime rămâne normală);
3. dublu marcaj cu tetraciclină arată menţinerea unei viteze de mineralizare normală.

II. *ODR cu remodelare osoasă lentă*

A. *Osteomalacia*

- Caracterizată prin (3):

1. numărul şi activitatea osteoclaştilor redusă;
2. numărul osteoblaştilor activi redus;
3. creşte suprafaţa şi volumul osteoidului a cărui grosime este crescută prin efect de mineralizare;
4. dublu marcaj cu tetraciclină arată scăderea vitezei de mineralizare.

B. *Osteodistrofia adinamică sau aplastică*

- Caracterizată prin (3):

1. numărul şi activitatea osteoblaştilor şi osteoclaştilor sunt reduse;
2. scade producţia de osteoid, dar grosimea osteoidului este normală sau scăzută;
3. dublu marcaj cu tetraciclină arată că nu există captare a tetraciclinei;
4. aspect histologic de arbore mort fără activitate osteoblastică şi osteoclastică.

SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

A. Manifestări osoase (14)

- Dureri osoase spontane sau la compresie: frecvente în osteomalacie;
- Fracturi osoase spontane: frecvente în osteomalacie;
- Deformări osoase;
- Întârziere în dezvoltarea staturală.

B. Manifestări extraosoase (3,14)

1. Articulare:
- Dureri articulare;
- Periartrita:
  - depunere periarticulară de cristale de hidroxiapatită;
  - bioptic: lichid articular limpede, în cantitate redusă, fără cristale de hidroxiapatită sau acid uric;
  - cedează după paratiroidectomie.
- Pseudoguta fosfo-calcică Mc Carthy:
  - artralgii ale articulaţiei pumnului, mâinii, genunchiului;
  - radiologic: depozite radioopace preşi intraarticular;
  - bioptic: lichid sinovial tulbure cu cristale birefringente.
- Rupturi spontane de tendoane.

2. Manifestări neuromusculare:
- Miopatie proximală: dificultăţi la ridicarea în poziţie şezândă, la mers (mers de pinguin), la urcatul scărilor;
- Iritabilitate neuromusculară, tetanie;
- Polineuropatie uremică şi encefalopatie.

3. Calcificări ale ţesuturilor moi:
- Cutanate: depunerile de calciu în plexurile dermice determină prurit generalizat, care cedează după paratiroidectomie;
- vasculare - sub formă de:
  (a) *sindrom de ischemie periferică:*
  - aorta abdominală, artere pelviene, tibiale, ale degetelor;
  - clinic: absenţa pulsului;
  - radiologic: radioopacitate continuă „trasă cu creionul" (afectarea mediei) sau discontinuă (afectarea intimei);
  - nu retrocedează sub tratament de supleere a funcţiei renale.
  (b) *calcifilaxie:*
  - depunerea de calciu în media arterelor de calibru mediu şi mic al extremităţilor;
  - clinic: durere, împăstrare circumscrisă violacee a tegumentelor cu evoluţie spre necroză şi extindere la ţesuturile subiacente;
  - cedează după paratiroidectomie.
  (c) *alte calcificări vasculare:*
  - afectarea mediei vaselor coronare şi/sau intramiocardice cu tulburări de conducere, insuficienţă cardiacă;
  - afectarea mediei arterelor pulmonare cu tulburări de ventilaţie şi perfuzie.
- Oculare:
  (d) *sindromul ochiului roşu:* depuneri de cristale de fosfat de calciu la nivelul conjunctivei;
  (e) *keratopatia în bandă:* depunerea fosfatului de calciu în linii paralele la limbul corneean, frecvent la orele 3 şi 6.
- Parenchimatoase: renale şi extrarenale;
- Tumorale: osteom frontal.

4. Alte manifestări:
- endocrine: impotenţă, tulburări menstruale;
- metabolice: rezistenţa la insulină, hipertrigliceriderie;
- hematologice: anemie, mielofibroză.

TABLOU BIO-HORMONAL

1. Parathormonul (PTH):
- dozat radioimunologic, imunoradiometric sau chemoluminometric;
- crescut în HPT secundar; normal sau scăzut în osul adinamic, osteopatia aluminică (valori normale 1-6 pmol/1)

2. 25(OH)D_3:
- pentru determinarea eficienţei tratamentului cu metaboliţi activi ai vitaminei D (valori normale 50-200 nmol/1).

3. Calcitriolul:
- hemiviaţă scurtă, mai rar dozat pentru monitorizarea terapiei (valori normale 25-75 pg/ml).

4. Calciul total şi ionizat:
- normal sau scăzut în ODR cu remodelare osoasă crescută şi crescut în stadiul de hiperparatiroidism terţiar sau în osul adinamic (valori normale 2,2-2,6 mmol/l).

5. Fosforul:
- depinde de aportul alimentar, catabolism, funcţia renală reziduală, eficienţa tratamentului medical şi de supleere a funcţiei renale (valori normale 0,8-1,4 mmol/l).

6. Magneziul:
- normal sau scăzut în funcţie de funcţia renală, de concentraţia din dializat, tratamentul cu săruri de magneziu pentru chelarea fosfaţilor (valori normale 0,8-1,3 mmol/l).

MARKERII FORMĂRII OSOASE

1. Fosfataza alcalină serică totală:
- reprezintă atât izoenzima osoasă, cât şi cele hepatice şi intestinale (valori normale 60-70 UI/1).

2. Izoenzima osoasă a fosfatazei alcaline:
- marker noninvaziv, mult mai specific pentru leziunile osoase decât fosfataza alcalină totală (valori normale 3-22 μg/ml).

3. Peptidele de extensie ale colagenului *nonhelical aminoterminal* sau carboxiterminal:
- cresc în resorbţia osoasă accelerată;
- prezintă avantajul de a nu fi metabolizate renal.

4. Osteocalcina:
- martor al activităţii osteoblastice;
- nu are valoare superioară fosfatazei alcaline deoarece este eliberată de osteoblaşti dar şi de matricea osoasă, este rapid degradată la temperatura camerei, iar produşii de degradare se acumulează în IRC.

MARKERI AI RESORBŢIEI OSOASE

1. fosfataza acidă tartrat rezistentă:
- se caută metode cu sensibilitate crescută pentru a o separa de fosfatazele acide ale prostatei, pancreasului sau celulelor sangvine.

2. telopeptidul încrucişat al colagenului de tip I:
- eliberat în timpul rezorbţiei osoase, dar eliminat renal.

3. piridolinele şi deoxipiridolinele:
- piridolinele au o distribuţie mai largă, în timp ce deoxipiridolinele sunt specifice osului;
- determinate radioimunologic (fracţia liberă), sau cromatografic (forma totală), osteoarticular la uremici (2).

Bibliografia va fi publicată la sfârşitul părţii a II a a articolului (în numărul următor.)

NOUTĂŢI

FACTORI DE RISC PENTRU NEFROPATIA CU IgA

Un grup de cercetători japonezi din Nagoia -Japonia a încercat să stabilească printr-un studiu desfăşurat într-o regiune din centrul Japoniei factorii de risc posibili pentu nefropatia cu IgA (IgAN). Lotul a fost compus din 94 pacienţi cu vârste de peste 20 ani la momentul diagnosticului şi la care s-a confirmat histologic IgAN, comparat cu un lot dublu ca număr, randomizat din populaţia generală din aceaşi arie de reşedinţă. Informaţiile cu privire la istoricul medical şi stilul de viaţă au fost obţinute prin chestionare completate de către pacient. Corelaţia între IgAN şi potenţialii factori de risc a fost evaluată prin calcularea raportului de şanse. Un istoric familial de nefrită cronică, susceptibilitatea pentru viroze respiratorii, preferinţa pentru mâncarea sărată, consumul frecvent de ouă crude, şi o ingestie crescută de carbohidraţi, inclusiv orez, au fost semnificativ asociate cu cu un risc crescut pentru IgAN. Consumul de alcool, folosirea de supliment de vitamine antioxidante, consumul sporit de proteine, grăsimi, acizi graşi mononesaturaţi şi acizi graşi 3-n polinesaturaţi au avut într-o oarecare măsură un efect protectiv împotriva IgAN. Episoadele de amigdalită şi expunerea la solvenţi organici nu au fost găsite a se asocia cu un risc crescut în acest studiu. Autorii consideră că studiul oferă câteva repere pentru cauzele nefropatiei cu IgA. (K. Wakai, T. Kawamura, S. Matsuo,et al, *Am J Kidney Dis* 33 : 783-746, 1999)

Mihaela Munteanu

INFECŢIILE DE TRACT URINAR CU *CITROBACTER*

Speciile de *Citrobacter* au fost descrise ca agenţi etiologici în meningite, bacteriemii, boli diareice, abcese cerebrale, dar este puţin cunoscut rolul lor în infecţiile de tract urinar (ITU) la copii. Autorii şi-au propus ca studiul lor să definească acest rol. Ei au găsit printre pacienţii sub 18 ani vârstă, pe o durată de 3 ani, un număr de 34 de pacienţi cu 37 de infecţii în această perioadă, având uroculturi pozitive pentru diferite specii de *Citrobacter*. Media de vârstă a pacienţilor a fost de 6,9 ani (de la 1 lună vârstă la 18 ani vârstă). În lotul studiat 71% au fost fetiţe ; 56% dintre pacienţi prezentau diferite anomalii ale tractului urinar sau leziuni neurologice, iar 26% au reprezentat infecţii nosocomiale ; 37% dintre pacienţi erau asimptomatici la momentul diagnosticului, iar restul de 63% s-au prezentat pentru cel puţin unul din următoarele simptome : disurie, febră, incontinenţă, polachiurie, durere în flanc, hematurie, infecţii locale vaginale/peniene. S-au izolat *Citrobacter freundii* în 26% din cazuri şi *Citrobacter koseri* în 11% din cazuri. Hemoculturile au fost negative pentru speciile izolate. Autorii studiului subliniază observaţia că în populaţia sub 18 ani *Citrobacter* este o cauză mai puţin obişnuită de ITU şi apare mai ales la copiii care mai prezintă şi alte afecţiuni medicale. Autorii consideră că tratamentul similar celui pentru ITU cu alte enterobacteriacee gram-negative ar fi cea mai prudentă atitudine până când vor fi adunate mai multe informaţii. (Gill M. A. and Schutze G. E., *J. Pediatr. Infect. Dis.*, 1999, 18, 10, 889-92)

Mihaela Grigoriu-Merchez

DATE ACTUALE PRIVIND MENINGITA PNEUMOCOCICĂ

Erica Rudnic
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Clinica de Boli Infecţioase Iaşi

CONSIDERATIONS IN PNEUMOCOCCAL MENINGITIS. (Abstract) *Streptococcus pneumoniae* has been recognized as a bacterial pathogen in human beings. It was the main cause of meningitis, almost since it was first isolated by Sternberg and Pasteur more than 100 years ago. Meningitis is constantly lethal without specifically treatment. Emergence and diffusion strains of the *Streptococcus pneumoniae* indicate the changes that are likely in the area of antimicrobial resistance in the last decade. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics has progressed rapidly and is a global problem. This article presents the new information about *Streptococcus pneumoniae*, and the new possibilities of treatment of the pneumococcal meningitis. **Key words**: AINS, PNEUMOCOCCAL MENINGITIS.

Infecţia pneumococică este larg răspândită pe glob, afectează toate vârstele, realizează tablouri clinice variate. Dintre acestea, meningita este deosebit de gravă, marcată de o mare letalitate si sechelaritate, punând în ultimele decenii probleme de terapie etiologică şi determinând o intensă cercetare experimentală.

Ne-am propus trecerea în revistă a cunoştinţelor actuale privind posibilităţile de terapie în meningita pneumococică.

SENSIBILITATEA PNEUMOCOCILOR LA ANTIBIOTICE

Sensibilitatea naturală a pneumococilor la antibiotice şi la unele chimioterapice poate fi grupată în :

- sensibilitate mare (la penicilină, cefalosporine, eritromicină, cloramfenicol, rifampicină, lincomicină, tetraciclină ;
- sensibilitate moderată la sulfamide ;
- sensibilitate redusă sau absentă la streptomicină, aminoglicozide, polimixină, nitrofuran (3, 4, 6, 17, 28).

Sunt considerate sensibile la penicilina G tulpinile cu CMI < 0,10 mg/l cu o sensibilitate intermediară cele cu CMI= 0,10–1,0 mg/l. Tulpinile rezistente au CMI > 1 mg/l.

***Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilina G**. Hansman şi Bullen, în 1967, au comunicat pentru prima dată în Australia prezenta unui pneumococ rezistent la penicilină (PRP) izolat la un pacient cu pneumonie, imunodeprimat (3, 9, 12). In 1977, în Africa de Sud au fost identificaţi atât pneumococi parţial rezistenţi cât şi înalt rezistenţi, la 3 sau mai multe antibiotice, fiind utilizat termenul de „multirezistenţă" (2, 8, 9, 10, 11).

În Europa, Spania a fost prima ţară în care s-a evidenţiat o creştere dramatică a PRP de la sub 7% în 1979 la 44% în 1989. Ultimul studiu multicentric (1993) a inclus date din 13 spitale, evidenţiind 35% tulpini cu sensibilitate intermediară şi 11% tulpini înalt rezistente la penicilina G (27, 30).

În România, primele tulpini de PRP au fost semnalate în 1977 de Clinica de Boli Infecţioase Iaşi (Alla Vâţă şi Tatiana Turcu) (9, 26).

După datele Institutului Cantacuzino, din 297 de tulpini izolate în perioada 1990-1991, PRP au reprezentat 30,3%. Procentul este mai mare la tulpinile izolate din exsudatul faringian (44,1%) şi din secreţia conjunctivală (53,8%), fiind mai mic la

tulpinile izolate din hemocultură si lichidul cefalorahidian (18,7%) (9, 16, 26).

In Franţa, primele tulpini de PRP au fost semnalate în 1979, pentru ca ulterior, rata rezistenţei să crească de la 3,8% în 1988 la 20% în 1992 şi la 25,1% în 1993 (5, 18). În Ungaria, Turcia, Bulgaria, proporţia de PRP depăşeşte 25%. In 1980, în Noua Guinee, rata de rezistenţă depăşeşte 30%. În Japonia, în 1986, 18% din pneumococii izolaţi au fost consideraţi PRP.

TRATAMENTUL MENINGITEI PNEUMOCOCICE

Tratamentul etiologic

În regiunile cu o mică incidenţă a PRP, la cazurile la care bacterioscopia evidenţiază prezenta pneumococului, monoterapia cu penicilina G necesită rareori remaniere, în funcţie de antibiogramă (1, 6, 28, 29, 30).

a) Monoterapia cu penicilina G: dozele de penicilina G (în funcţie de şcoală) sunt 12-20 mil.UI/zi (adult), 400.000-500.000 UI/kgc/zi (copil) şi 1 mil. UI/Kgc/zi (sugar şi nou-născut). Calea de administrare este intravenoasă în primele 5 zile, apoi intramusculară, cu ritm discontinuu în perfuzii scurte (la 3-4 ore) sau la interval de 12 ore (9, 14, 19).

Argumente teoretice: efect postantibiotic („postantibiotic effect" = PAE); stimularea postantibiotică a leucocitelor („postantibiotic leukocyte enhancement" = PALE) (5).

Durata medie a tratamentului este de 14 zile, după unii experţi se poate reduce la 10 zile. Evaluarea rezultatelor se face la 48-72 ore pe date clinice şi modificări ale l.c.r. La bolnavii cu alergie la penicilina G se administrează cloramfenicol în doză de 0,50 g/kgc/zi, pe cale i.v. timp de 10-14 zile.

In regiunile cu procentaj ridicat al PRP, terapia de primă intenţie cu penicilina G nu este indicată, deşi cazurile determinate de tulpini cu rezistenţă intermediară pot fi vindecate, crescând doza de penicilină G (26, 27, 28, 29). În aceste regiuni alternativa cloramfenicolului nu este valabilă doarece tulpinile cu rezistenţă mare la penicilina G sunt de obicei multiplurezistente, inclusiv la cloramfenicol; tulpinile cu rezistenţă intermediară sensibile la cloramfenicol *in vitro*, *in vivo*, de multe ori apar tolerante la acesta (CMB > CMI). În aceste regiuni se recomandă pentru terapia de primă intenţie cefotaxima (200-300 mg/kgc/zi - maxim 12 g - administrată i.v. la 8-12 ore) sau ceftriaxona (70-100 mg/kgc/zi administrată i.v. la 12-24 ore). Astfel în l.c.r. se realizează o concentraţie de 1 μg/ml (la „vârf"), deci de cel puţin 10 ori CMI a tulpinilor cu rezistenţă intermediară (CMI < 0,5 μg/ml). Deşi au apărut tulpini de pneumococ înalt rezistente la cefalosporine (CMI > 0, 5μg/ml) incidenţa lor este foarte rară, doza de 400 mg/kgc/zi (la copil) este suficientă pentru eliminarea tulpinii din l.c.r. Dacă punctia lombară efectuată la 36-48 ore nu indică ameliorarea citobacteriologică a l.c.r. se recurge la vancomicină (40-60 mg/kgc/zi la copil şi 2 g/zi la adult) administrată i.v. în 2 perfuzii lente. La copil, vancomicina realizează concentraţii eficiente în l.c.r. chiar actunci când se utilizează simultan dexametazona, aşa încât, deşi a apărut semnalarea unor eşecuri, vancomicina ocupă un loc deosebit în terapia meningitei cu PRP la copil.

La adult vancomicina oferă garanţii mai mici, concentraţiile obţinute cu 2 g/zi sunt imprevizibile, în special când se foloseste dexametazona; creşterea dozei la 3 g/zi este riscantă din cauza ototoxicităţii. De aceea, la adult se recomandă terapie iniţială cu cefotaximă şi doar la CMI > 0,5 μg/ml, asocierea cu vancomicina. Efectul sinergic al acestei asocieri nu este însă consemnat de unii autori nici *in vitro* nici *in vivo* (pe animal de experienţă).

În cazul eşecului asocierii cefotaximă + vancomicină şi la cei alergici la betalactamine se recomandă asocierea vancomicină + rifampicină. În cazurile în care asocierea

parenterală vancomicină + rifampicină nu controlează infecţia, se recurge la administrarea intratecală de vancomicină.

Unele din rezultatele promiţătoare *in vitro* nu au aplicabilitate practică (de exemplu imipenem-ul mai activ *in vitro* decât cefotaxima pe PRP, cu o bună difuziune în l.c.r., necesită doze mari - 4 g/zi i.v. - de evitat pentru efectul lui epileptogen).

Merită atenţie faptul că unele fluorochinolone au o notabilă acţiune bactericidă pentru pneumococ, independentă de sensibilitatea acestuia la betalactamine atât *in vitro* cât şi pe modelul experimental animal.

Academia de Pediatrie S.U.A. (oct. 1997) recomandă, în meningita bacteriană cu coci gram pozitiv pe frotiu, o antibioterapie de primă intenţie diferenţiată, în funcţie de prevalenta regională a pneumococului cu sensibilitate modificată la penicilina G (29). În Franţa se recomandă cefotaxima sau ceftriaxona. În SUA, la adult, se recomandă cefotaxima sau ceftriaxona, la copil „ab initio" - vancomicină i.v. în perfuzie continuă cu 40 mg/kgc/zi. După obţinerea antibiogramei în cazul sensibilităţii normale la penicilina G - în Franţa (1996) se recomandă amoxicilina, iar în S.U.A penicilina G sau ampicilina.

În cazul sensibilităţii intermediare la penicilina G, în Franţa se recomandă amoxiclina în doze crescute (200-300 mg/kgc/zi), în S.U.A. se recomandă suprimarea vancomicinei şi trecerea la ceftriaxonă. În cazul în care după 48-72 ore nu survine ameliorarea clinică şi biologică, Academia de Pediatrie din S.U.A. recomandă asocierea: vancomicină + cefotaximă sau ceftriaxonă; vancomicină + rifampicină; vancomicină + fosfomicină.

În cazul tulpinilor rezistente la penicilina G şi cefalosporine, atât şcoala franceză cât şi cea americană recomandă vancomicina (în perfuzie).

Nu există date care să demonstreze avantajele diferitelor antibiotice în comparaţie cu penicilina G, letalitatea în meningita pneumococică menţinându-se în unele statistici la 30%. Această situaţie a stimulat cercetările privind terapia patogenică asociată celei etiologice. În centrul atenţiei se află medicaţia cu antiinflamatoare.

Tratamentul patogenic

Răspunsul inflamator este diminuat de substanţe care inhibă ciclooxigenaza cu rol în metabolismul acidului arahidonic (glicocorticosteroizii şi antiinflamatoarele nonsteroidiene - AINS) (14). Dacă în privinţa glicocorticosteroizilor există numeroase concluzii clinice, AINS se află doar în faza experimentală, pe animal.

Hormonii corticosteroizi (HGS)

Studii *in vitro* au demonstrat că macrocortina (1984 - Flower - polipeptid GM 1500 A produsă de macrofag) cât şi lipomodulina (1980 - Axelrod - proteina antiinflamatoare produsă de neutrofil) au un efect moderat inhibitor asupra fosfolipazei C, care în unele celule eliberează derivaţii arahidonici din fosfolipide; deoarece unii metaboliţi arahidonaţi participă la mecanismul de cuplare-stimulare-activare în unele celule inflamatorii, se poate reduce astfel activitatea acestor celule inflamatorii.

Lipomodulina-macrocortina constituie „o frână" asupra fosfolipazei A_2 în celulele inflamatorii, menţinând aceste celule inactive şi prevenind generarea unor puternici mediatori inflamatori sistemici derivaţi de fosfolipide. Când celula este activată în timpul procesului inflamator, lipomodulina este fosforilată şi „frâna" este înlăturată (11, 13, 14) (tabel 1).

TABELUL 1
Efectele terapeutice ale glicocorticosteroizilor

Efect	*Mecanisme*
Antiinflamator	Stabilizarea membranelor lizozomale Inhibarea aderenţei la endoteliul vascular şi a migrării leucocitelor Reduce permeabilitatea capilară şi exsudaţia Interferează eliberarea de PGE_2 şi interleukina D(efect „frenator")
Antialgic	Scade producerea de IL_2 de către LT Scade producerea de histamină Frânează reacţiile Ag-Ac
Imunosupresor	Scade numărul de elemente responsabile în procesul imunitar
Antitoxic	Stabilizarea membranelor cu limitarea leziunilor biochimice şi sensibilizarea vaselor la catecolamine

Glicocorticosteroizii utilizaţi în tratamentul meningitei pneumococice

Dexametazona – corticoid cu potenţă mare, doza 2-4,5 mg/zi, reduce edemul cerebral, scade producerea de citokine (TNF-α, IL_1, PAF), leucotriene, prostaglandine, lactaţi. În meningite, efectul favorabil a fost evidenţiat, în special în meningita cu *H. influenzae* (la copil) dacă este administrată i.v. înainte sau simultan cu prima doză de antibiotic, dar nu şi în administrările tardive, după 12-72 ore (7).

Betametazona disodiu fosfat – formă solubilă pentru administrare i.v., i.m. sau locală. Efecte similare cu dexametazona.

Inconveniente în administrarea corticoizilor

1. Scad difuziunea antibioticelor în l.c.r. şi întârzie sterilizarea l.c.r.
2. Interferează cu aprecierea evoluţiei meningitei, ducând la erori în interpretarea clinică. Partizanii asocierii dexametazonei la terapia meningitelor bacteriene de toate etiologiile şi la toate vârstele consideră că reducerea duratei de administrare de la 4 la 2 zile ar elimina aceste inconveniente.

Antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS). Sunt substanţe din grupa analgezice, antipiretice, antiinflamatoare la care predomină efectul antiinflamator. Mecanismul antiinflamator are la bază reducerea formării de prostaglandine (în special PGE_2 şi PGI_2), prostaciclina şi tromboxani prin inhibarea ciclooxigenazei (22, 23, 24). Alte cercetări merg pe linia AINS care inhibă lipooxigenaza, scăzând producerea de leucotriene.

Unele studii în meningita experimentală au arătat că anumite antiinflamatoare nonsteroidiene au un efect asemănător cu corticoizii (dexametazona), reducând edemul cerebral şi hipertensiunea intracraniană (13, 23). Oxindacul are acţiune antiinflamatoare meningiană superioară indometacinului, diclofenacului şi ibruprofenului (tabel 2). Lipsesc studii privind influenţa AINS în meningitele bacteriene umane.

Posibilităţi de terapie patogenică fundamentate teoretic

În curs de experimentare: terapia *anticitokinică*

- Anticorpi anticitokine – (TNF, IL_1)
- Antireceptori ai citokinelor (TNF, PAF)
- Receptori solubili ai citokinelor (blochează interleukina)
- Anticorpi antimolecule de adezine (integrine)
- Antifactori de contact
- Antifosfolipaza A
- Antireceptori ai tromboxanului, ai bradikininei şi ai aminoacizilor excitatori.

TABELUL 2
AINS utilizaţi în terapia meningitei pneumococice experimentale

Derivat	*Preparate*	*Administrare*
1. Derivaţi indolacetici INDOMETACINĂ Acţiune intensă, tolerat la doze mici, durata limitată	INDOMETACINĂ	Oral 200 mg de 2-3 ori/zi, pentru 2-3 zile, apoi 100 mg de 2-3 ori/zi
2. Oxicani PIROXICAMUL Efecte intense comparabile cu ale indometacinei	FELDENE PIROXICAM ROXICAM	Doza iniţială 20 mg/zi; doza de întreţinere 10-30 mg/zi (într-o priză)
3. Derivaţi arilcarboxilici DICLOFENAC • Unul dintre cele mai active • Toleranţă clinică	DICLOFENAC (inj.) REWODINA VOLTAREN	Doza iniţială 150 mg/zi (în 3 prize) Doza de întreţinere 50-100 mg/zi (2-3 prize) Preparat retard (1-2 tb/zi)
4. Derivaţi onfloxidici	SULINDAC OXINDAC OXINDANAC	Doza medie 200 mg x 2/zi

Dezavantajele tratamentului cu anticitokine constau în faptul că acestea nu pătrund în l.c.r., necesitând administrarea intratecală.

Terapia *antileucocitară* controlează răspunsul inflamator exagerat al leucocitelor. Anticorpii monoclonali anti-CD_{18} şi anti-CD_{11} (markeri comuni ai leucocitelor) administraţi i.v. inhibă experimental, aproape complet, recrutarea leucocitelor în l.c.r. (21, 22).

Alte posibilităţi de terapie patogenică

a. Pentoxifilina, derivat dimetilxantinic, contracarează efectul inflamator al TNF şi IL_1 asupra leucocitelor, scăzând recrutarea lor în l.c.r., dar în mai mică măsură decât dexametazona. Inhibă agregarea trombocitelor, toxicitatea ei potenţială îi limitează utilizarea în practică (20).
b. Terapia de neutralizare a substantelor nocive produse de neutrofilele şi macrofagele activate, cuprinde epuratorii de radicali liberi de O_2 şi inhibitori ai proteazelor.
c. Modulatorii coagulării, ca antitrombina III, reducători ai răspunsului coagulant al inflamaţiei sunt în faza de experimentare clinică. Heparinele cu greutate moleculară joasă, cu riscuri mici hemoragice, oferă o nouă şansă.

Deşi rezultatele pe animal nu sunt în totalitate extrapolabile la om, există speranţa reducerii cifrei de letalitate şi sechelaritate prin asocierea remediilor patogenice la terapia antibacteriană.

BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu M.: *Folosirea raţională a antibioticelor,* Ed. Med. Buc., 1976
2. Arditi M., Monogue K., Kaplan M.: Cerebrospinal fluid cachetin/tumor necrosis factor and platelet activating factor concentration and severity of bacterial meningitis in children. *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 139: 139-147.
3. Aubertin J., Morlat P.: Les corticoides dans les maladies infectieuses. *Lettre Infectiol.*, 1995, 3: 90-95.
4. Buiuc D.: Microorganisme cu poarta de intrare respiratorie – Bacterii. In: *Microbiologie medicală.* U.M.F.Iaşi, 1992, p.457

5. Doit C., Denamur E. et al.: Epidémiologie moléculaire des souches de *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline responsable de méningites chez l'enfant en France. *Eurobiologist*, 1995, 120, 5: 339-345.
6. Duminică A., Toma E.: Meningite bacteriene. In: *Tratamentul medicamentos în infecţii*. Ed. Med. Buc., 1977, 238-254.
7. Friedland R., Paris M.M.: The limited role of pneumolysin in the pathogenesis of pneumococcal meningitis. *J. Infect. Dis.*, 1995, 172: 805-809.
8. Geslin P., Fremaux A.: Evolution de la résistance aux betalactamines des pneumocoques isolés d'otites moyennes aigues de l'enfant en France depuis 1987.Bilan du Centre National de Référence. *Lettre Infectiol.*, 1994, IX: 4-11.
9. Hristea A.: Infecţiile cu pneumococ rezistent la penicilina G şi la alte antibiotice. *Terapeutica*, 1995, II, 1: 75-78.
10. Joly-Guillau M.L.: Aspects génétiques et moléculaires de la résistance de *Streptococcus pneumoniae*. 6ème Congr. Intern. Mal. Infect. *Lettre Infectiol.* 1994, IX: 358-366.
11. Kennedy A.W.: The role of corticoisteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *J. Infect. Dis.*, 1991, 145: 1374-1378.
12. Lagrange Ph.H.: Infections par *Streptococcus pneumoniae*: physiopatologie et responses imunitaires. *Med. Mal. Infect.*, 1994: 927-938.
13. Lebel M.H.: Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind placebo controlled trials. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 13: 964-069.
14. Lupuşoru C.: *Farmacologia SNC*. Sistemul neuro-muscular. AINS. *Farmacologia*, U.M.F. Iaşi, 1995: 527-548.
15. Manolescu E., Stoica V.: Antiinflamatoarele nesteroidiene. *Terapeutica* (Buc), 1994: 24-28.
16. Moissenet D., Thien Vu H.: Epidémiologie moléculaire de pneumocoques resistants à la pénicilline dans un hôpital d'enfants à Paris. *Eurobiologist.*, 1995, 220, 5: 339-345.
17. Mandell-Douglas-Bennet: *Streptococcus pneumoniae*. In: *Principles and practice of infectious diseases*, 1988: 1142-1152.
18. Richler R.M., Rakovski J.: Multiple antimicrobial resistance of pneumococci in children with otitis media, bacteremia and meningitis in Slovakia. *J. Infect. Dis.*, 1995, 171: 1491-1496.
19. Rebedea I.: Modularea inflamaţiei în meningitele bacteriene - o nouă strategie terapeutică. *Terapeutica*, 1995, II: 22-23.
20. Saez-Llorens X., Ramilo O.: Pentoxifillin moderatis meningococel inflammation in experimental bacterial meningitis. *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 1990, 34: 837-843.
21. Toumanen E.: Adjunctive therapy of experimental agents other than steroids. *Antibiotic Chemother.*, Basel, 1992, 45: 184-191.
22. Toumanen E.: Reduction of inflammation, tissue damage and mortality in bacterial meningitis in rabbits with monoclonal antibodies against adhession-promoting receptors of leukocytes. *J. Exp. Med.*, 1989, 179: 959-969.
23. Toumanen E.: Nonsteroidial antiinflammatory agents in therapy of experimental pneumococcal meningitis. *J. Infect. Dis.*, 1987, 155: 985-990.
24. Toreen J.: Effect of indomethacin on the pathophysiology on experimental meningitis in rabbits. *J. Infect. Dis.* 1995, 163: 647-649.
25. Wolff M.: Méningites bacteriennes et corticoides. Lettre Infectiol., 1992, VII, 5: 326-330.
26. Vâţă A., Turcu T.: Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Arch. Roum. Path. Exp. Mixcrobiol.*, 1977, 3-4: 277
27. Viladrich P.F.: Tratamiento y evolution de la meningitis causada par pneumococos resistantes a la penicillina. *Clinica Española*, 1996, 196: 9-16.
28. Voiculescu M.: Meningite bacteriene acute. In: *Boli infecţioase*, Ed. Med. Buc., 1981, pp. 349-366.
29. Quogliarello V.: Treatment of bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336: 708
30. Quagliarello V., Scheld M.: Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology and progress. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 11: 864-870.
31. ***: Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics*, 1997, 99: 289-299.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

ARTICOLE ORIGINALE

APORTUL MANOMETRIEI ANO-RECTALE ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE INTESTIN IRITABIL

V.L. Drug*, B. Brădăţan, Iuliana Taraşi***, Al.D. Ciochină**, D.L. Ionescu*, F. Filip**, C. Stanciu***
Universitatea de Medicină şi Farmacie Gr. T. Popa, Iaşi
*Facultatea de Medicină, Clinica II-a Medicală Gastroenterologie
**Facultatea de Bioinginerie Medicală
*** Institutul de Sănătate Publică, Iaşi

ANO-RECTAL MANOMETRY IN IRRITABLE BOWEL SYNDROM (Abstract): Irritable Bowel Syndrome (IBS) represents a frequent cause for gastroenterological referral. 50% of all gastroenterological consultations are for functional gastrointestinal disorders (IBS included). Multiple motility abnormalities were described in IBS. The AIM of the study was to evaluate the role of ano-rectal manometry in the diagnosis of IBS. STUDY DESIGN. 24 patients with IBS (mean age 50.8 ± 15.4) and a control group of 10 subjects with no abdominal symptoms (mean age 48.1 ± 12.3) had each an ano-rectal manometry examination. RESULTS After exclusion of constipation predominant IBS subjects, the IBS patients presented lower perception threshold (22.1 ± 10.9 ml) than the control group (60.2 ± 11.3 ml) ($p < 0.05$) and than the constipation predominant group (81.3 ± 44.0) ($p < 0.05$). In 44% of constipation predominant IBS concomitant pathology, revealed by manometry, was present: megarectum, anismus or hemorrhoids (spasm). CONCLUSION: Anorectal manometry could be a useful tool for the evaluation of IBS patients.

În ultimii ani, bolnavii cu ***sindrom de intestin iritabil (S.I.I.)*** au fost investigaţi extensiv din punct de vedere la motilităţii digestive. În acest sens, s-au descris cu caracter intermitent, mai multe tipuri de anomalii: 1) abolire completă a Complexului Motor Migrator (C.M.M.); 2) contracţii spontane neregulate; 3) activitate contractilă neregulată determinată de stress; 4) Complexe Motorii Migratorii mai scurte şi propagate pe o distanţă mai mare în ileon, şi 5) contracţii simultane de mare amplitudine. Elementul cel mai constant descris a fost asocierea modificărilor motorii cu o creştere a sensibilităţii la distensie, precum şi cu o creştere a percepţiei fazei III a C.M.M. (1, 2, 3, 4). La nivelul colonului, Sullivan şi Narducii citaţi de Spiller (5) au evidentiat o întârziere a apariţiei patternului postprandial. La nivel anorectal, s-a descris o scădere a complianţei, o creştere contractilităţii şi a relaxării anale ca răspuns la distensia intrarectală (6). Multe lucrări recente din literatură au raportat prezenţa unei hipersensibilităţi la distensia rectală (4, 7, 8).

Manometria intestinală în general, iar manometria anorectală în particular, reprezintă, în prezent, investigaţii utile în cadrul algoritmului diagnostic şi terapeutic al ***sindromului intestinului iritabil***. Manometria anorectală este considerată utilă în primul rând în cazurile rebele la tratament (9). Astfel, manometria anorectală permite evidenţierea hipersensibilităţii anorectale, (marker al ***sindromului de intestin iritabil***) şi, de asemenea, permite diferenţierea ***sindromului de intestin iritabil*** (forma cu predominanţa constipaţiei) de celelalte cauze de constipaţie (megarectum, anismus, boala Hirshprung).

SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea aportului manometriei anorectale în diagnosticul ***sindromului de intestin iritabil***.

MATERIAL SI METODĂ

Lotul de studiu a fost alcătuit în perioada 1 ianuarie 1998-31 august 1998, dintr-un total de 24 bolnavi (6 bărbaţi şi 18 femei) cu vârsta medie de: 50,8 ± 15,4 ani cu o simptomatologie sugestivă pentru ***S.I.I.*** Aceşti bolnavi au fost diagnosticaţi clinic cu ***sindrom de intestin iritabil*** pe baza criteriilor de la Roma. Investigaţiile paraclinice premergătoare, efectuate pentru excluderea unei patologii organice au inclus: probe hematologice (pentru excluderea unei anemii sau a unui proces infecţios); probe biochimice (pentru excluderea unui sindrom inflamator) precum şi rectosigmoidoscopie rigidă (completată de clismă baritată sau colonoscopie pentru subiecţii peste 40 de ani, pentru excluderea, în primul rând, a unei neoplazii). Lotul martor a cuprins 10 subiecţi (6 femei şi 4 bărbaţi) cu vârstă medie de 48,1 ± 12,3 ani, fără acuze digestive abdominale. La subiecţii din lotul martor s-au efectuat premergător manometriei anorectale, o examinare recto-sigmoidoscopică pentru eliminarea unei afecţiuni locale organice.

TEHNICA MANOMETRICĂ

S-a folosit un cateter de manometrie anorectală cu 4 canale, cu lungime utilă de 40 cm şi cu un diametru exterior de 5 mm. Cateterul a fost prevăzut cu 4 pori de manometrie dispuşi radial la 90°, începând de la 3 cm de extremitatea distală a cateterului. La extremitatea distală a cateterului s-a ataşat un balon cu o capacitate maximă de 320 ml, care a fost destins cu aer, folosind o seringă de 60 ml (fig. 1 a şi b).

Fiecare canal de manometrie a fost perfuzat cu apă distilată cu o rată de 0,5 ml/min folosind un sistem pneumohidraulic de

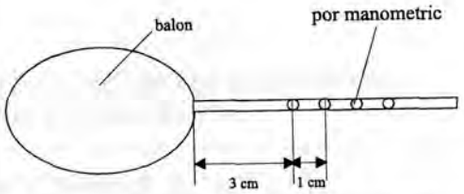


Fig. 1a. Schema cateterului de manometrie

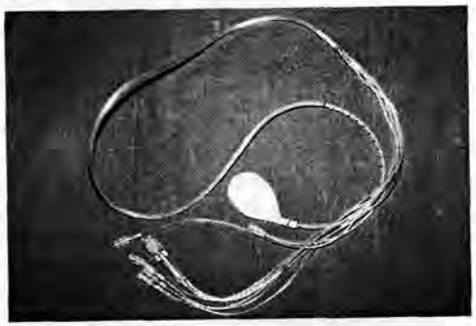


Fig. 1b. Cateter de manometrie anorectală

perfuzie de complianţă joasă (pompă Arndofer, Medical Specialities, Milwaukee, WI, U.S.A.). Fiecărui canal de manometrie i s-a ataşat cîte un traductor de presiune (Synectics Medical). Înregistrarea modificărilor presionale s-a efectuat cu ajutorul unui poligraf PC Polygraf HR (Synectics Medical). Afişarea traseului manometric s-a realizat pe ecranul unui Computer PC Pentium existând posibilitatea stocării, înregistrării şi analizei ulterioare a datelor, precum şi posibilitatea printării traseelor manometrice (fig. 2).

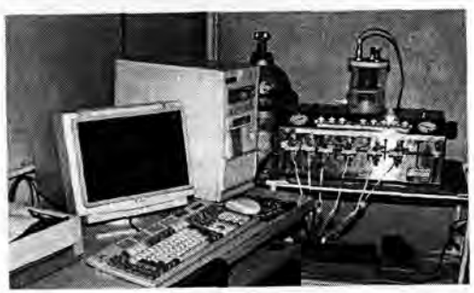


Fig. 2. Ansamblul aparaturii manometrice utilizate

Pregătirea bolnavului pentru manometria ano-rectală a constat dintr-o pregătire similară cu pregătirea pentru recto-sigmoidoscopie, efectuându-se 2 clisme evacuatorii sau folosind ca agent de purgaţie preparatul: FORTRANS (Macrogol 4000: Beaufort-Ipsen).

Inserarea cateterului de manometrie anorectală a fost urmată de o perioadă de acomodare de 10 minute. S-a determinat succesiv, de 3 ori, la nivelul sfincterului anal, presiunea intrarectală (P.I.), presiunea de repaus (P.R.) şi presiunea maximă (P.M.), folosind tehnica de rapid pull-through (retracţia cateterului cu o viteză constantă de 1 cm/sec). S-a început prin distensia balonului (pentru scurt timp), cu un volum de aer de 60 de ml, pentru deplierea intrarectală a balonului. Evaluarea sensibilităţii intrarectale s-a realizat umflând balonul constant, cu o rată de aproximativ 1 ml/sec şi înregistrând pragul de percepţie (volumul cel mai mic perceput de subiect: V1), volumul ce induce nevoia de defecaţie (V2), precum şi volumul maxim tolerabil (V3). Studiul reflexului anal inhibitor (R.A.I.) s-a realizat efectuându-se o distensie succesivă (de trei ori) cu un volum de 30 ml şi apoi 60 ml, urmărindu-se relaxarea sfincterului anal (fig. 5). Ultimul parametru urmărit a fost prezenţa sau absenţa expulsiei (E.) balonului destins cu 30 ml aer.

Analiza statistică s-a efectuat utilizând programul Arcus şi Minitab ce a permis atât interpretarea statistică uzuală precum şi compararea datelor. Pentru testarea distribuţiei normale a datelor s-a folosit testul Shapiro-Wilk, iar pentru compararea lor testul non-parametric Mann-Whitney. O valoare $p<0,05$ s-a considerat statistic semnificativă iar intervalul de încredere a fost de 95%.

REZULTATE

Bolnavii au fost împărţiţi în două loturi în funcţie de forma clinică a ***sindromului de intestin iritabil***, şi anume: Lotul I cuprinzând bolnavii cu S.I.I. cu predominanţa constipaţiei şi respectiv Lotul II cuprinzând bolnavii cu S.I.I. cu predominanţa diareei, alternanţă diaree - constipaţie şi bolnavii incluşi în forma cu predominanţa durerii. Această împărţire a fost necesară deoarece, în general, constipaţia se asociază frecvent cu megarectul, condiţie în care investigarea sensibilităţii rectale poate fi influenţată de condiţia anatomică locală.

Lotul I (bolnavi cu predominanţa constipaţiei): a cuprins un număr total de 18 bolnavi (14 femei şi 4 bărbaţi) cu vârsta medie de 51,7 ± 14,3 ani.

Rezultatele obţinute sunt prezentate de figurile 3 şi 4.

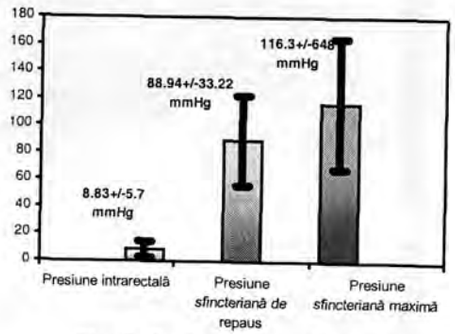


Fig. 3. Studiul sfincterului anal

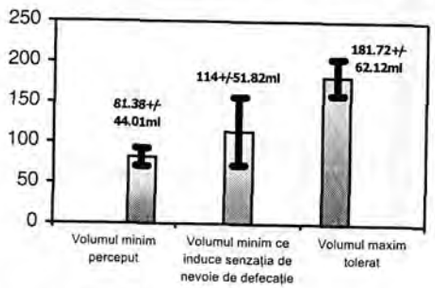


Fig. 4. Lot I. Studiul percepţiei

La un număr de 8 (45%) subiecţi din lotul I, corespunzător ***sindromului de intestin iritabil*** cu predominanţa constipaţiei, s-a constatat coexistenţa unei patologii anorectale

cu implicaţii asupra simptomatologiei şi asupra parametrilor exploraţi. Astfel în: 3 din cazuri s-a obiectivat absenţa reflexului anal inhibitor şi o diminuare a sensibilităţii la distensie, modificare caracteristică pentru Megarectum (fig. 5). La: 4 bolnavi presiunea de repaus a sfincterului anal a fost crescută (depăşind valoarea medie plus deviaţia standard), datorită coexistenţei unor hemoroizi sau fisuri anale (fig. 6). Într-un caz s-a evidenţiat o contracţie paradoxală a sfincterului anal apărută la defecaţie, aspect sugestiv pentru anismus (fig. 7).

Lotul II (bolnavi cu predominanţa diareei, alternanţa diaree constipaţie sau predominanţa durerii): a cuprins un număr de 6 bolnavi (4 femei şi 2 bărbaţi), cu vârsta medie de 48,1 ± 19,5 ani.

Rezultatele obţinute sunt prezentate în fig. 8 şi 9.

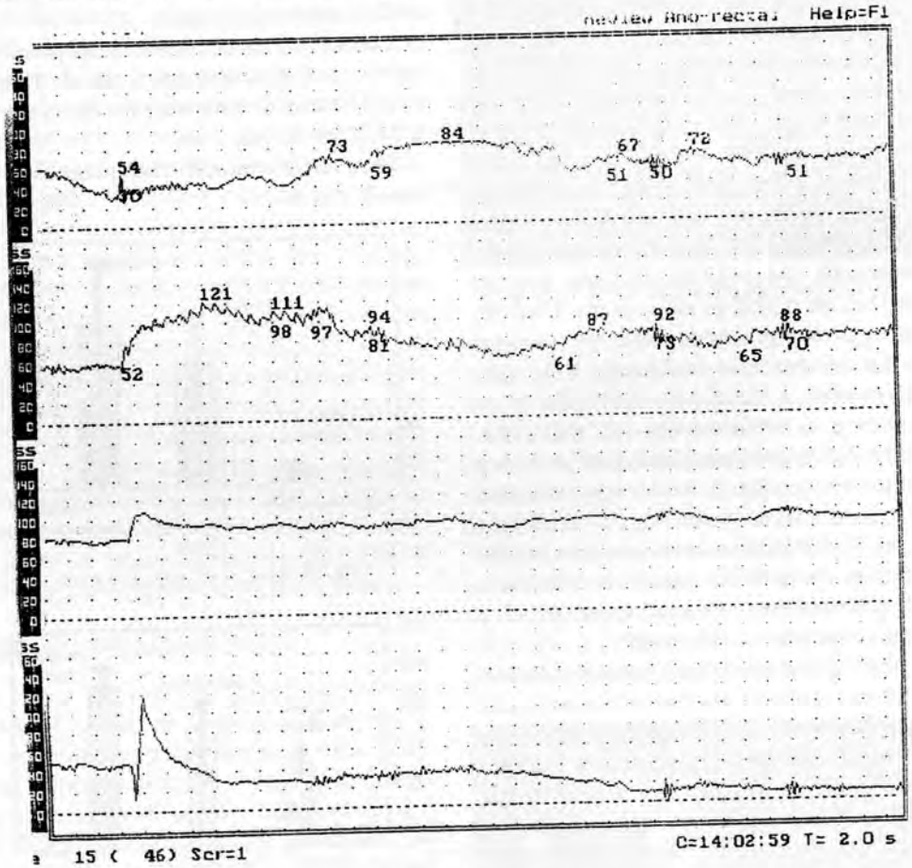


Fig. 5. Megarectum

La subiecţii din lotul II nu s-a constatat coexistenţa unor afecţiuni ano-rectale ce pot influenţa aspectul manometriei anorectale.

Datele parametrilor comparabili ale Lotului I, Lotului II şi lotului martor precum şi rezultatul interpretării statistice sunt prezentate în tabelul I.

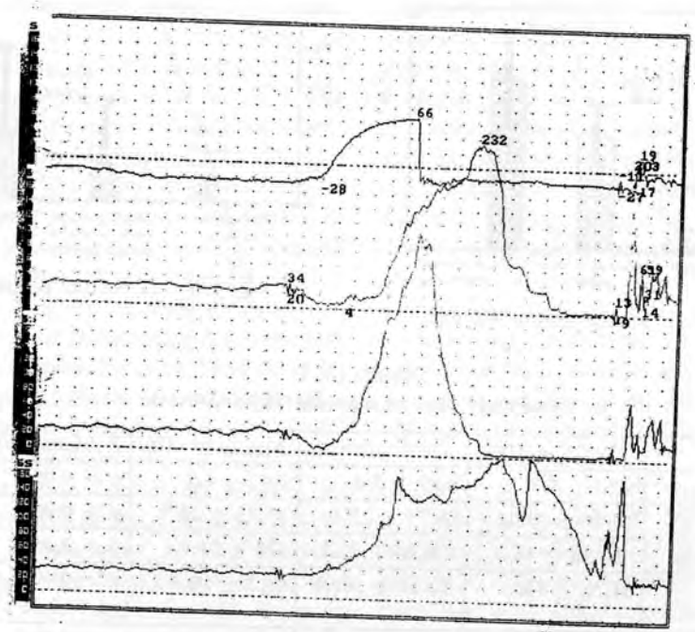


Fig. 6. Spasm sfincterian

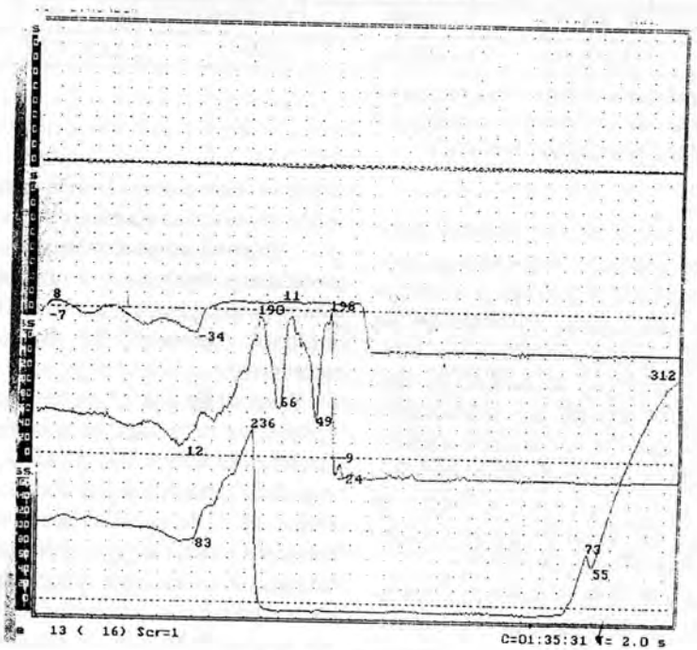


Fig. 7. Anismus

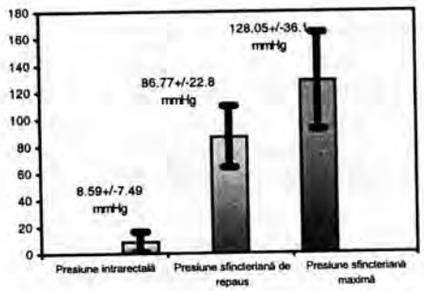


Fig. 8. Lot II. Studiul sfincterului anal

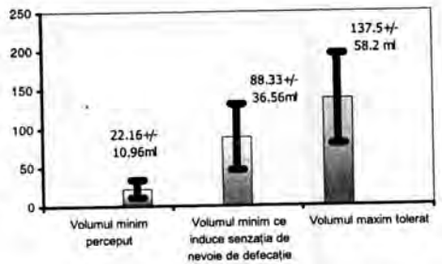


Fig. 9. Lot II. Studiul percepţiei

TABELUL I
Rezultatele analizei manometriei anorectale

	Lotul I (n=18)	Lotul II (n=6)	Martor (n=10)	P (Mann -Whitney test)
P. I. (mm Hg)	**8,83 ± 5,7**	**8,59 ± 7,4**	**9,02 ± 6,1**	**p > 0,05**
P. R. (mm Hg)	**88,94 ± 33,22**	**86,77 ± 22,8**	**81,33 ± 28,7**	**p > 0,05**
P. M. (mm Hg)	**116,36 ± 48,0**	**128,05 ± 36,1**	**121 ± 31,0**	**p > 0,05**
V1 (ml)	**81,38 ± 44,0**	**22,16 ± 10,96**	**60,2 ± 11,3**	**p2, p3 < 0,05 p1 > 0,05**
V2 (ml)	**114 ± 51,8**	**88,33 ± 36,56**	**111,6 ± 42,5**	**p > 0,05**
V3 (ml)	**181,72 ± 62,1**	**137,5 ± 58,2**	**179,3 ± 22,4**	**p > 0,05**
R. A. I. prezent	**15 (83,3%)**	**6 (100%)**	**10 (100%)**	**p > 0,05**
E. prezent	**10 (55,5%)**	**6 (100%)**	**6 (60%)**	**p3 < 0,05**

P1= compararea datelor lotului I cu lotul martor
P2= compararea datelor lotului II cu lotul martor
P3= compararea datelor lotului I cu lotul II

DISCUŢII

Studiul de mai sus a avut ca obiectiv principal evaluarea aportului manometriei anorectale, şi a răspunsului senzitiv la distensia anorectală în diagnosticul ***sindromului de intestin iritabil***. Scopul secundar a fost diferenţierea unor subgrupe de bolnavi cu ***sindrom de intestin iritabil*** cu caracteristici fiziopatologice diferite. Atitudinea terapeutică diferenţiată în funcţie de simptomatologia predominantă şi, respectiv, în funcţie de caracteristicile fiziopatologice este atitudinea recomandată în prezent (6, 9).

Împărţirea iniţială în două loturi a bolnavilor cu ***S.I.I.***, pe de o parte lotul I, bolnavi cu predominanţa constipaţiei şi respectiv Lotul II, bolnavii cu sindrom predominant dureros, diaree alternând cu constipaţia sau sindrom diareic, s-a bazat pe considerentul că la bolnavii cu predominenţa constipaţiei, coexistenţa anatomică a unui megarectum poate influenţa investigarea reflexului anal inhibitor precum şi a sensibilităţii anorectale.

Rezultatele privitoare la presiunea intrarectală nu au evidenţiat modificări semnificative între lotul I, lotul II, martor şi respectiv, valorile considerate normale în literatură. Este cazul să menţionez aici că, deoarece există variaţii importante în metodologia de lucru între laboratoare, se recomandă stabilirea propriilor valori normale ale fiecărui laborator de manometrie digestivă. Din acest motiv a apărut şi necesitatea

existenţei unui lot martor iar valorile acestuia nu sunt 100% superpozabile cu valorile normale descrise de Martelli (10).

Comparând presiunile bazale şi presiunile maximale sfincteriene între lotul I, lotul II, şi lotul martor nu am constatat diferenţe semnificative. Totuşi în lotul I au existat 4 bolnavi a căror presiuni intra-sfincteriene au depăşit valoarea medie + deviaţia standard a valorii corespunzătoare lotului martor şi la care s-au evidenţiat rectoscopic hemoroizi şi/sau fisuri anale. Bolnavii cu ***S.I.I.*** din care s-au exclus bolnavii cu constipaţie (lotul II) au prezentat în general o sensibilitate crescută la distensie. Aceasta a fost evidenţiată comparând volumele balonului ce induc prima percepţie la distensie la bolnavii din lotul II cu valorile obţinute la subiecţii lotului martor. De asemenea, la acest subgrup, pragul sensibilităţii rectale a fost statistic semnificativ mai scăzut decât valoarea corespunzătoare lotului nr. 1.

Sensibilitatea dureroasă crescută la distensia intra-colonică a unui balon a fost descrisă în urmă cu 25 de ani, pentru prima dată de către Ritchie (11). Conceptul fiziopatologic de percepţie senzorială alterată în ***S.I.I.*** a devenit curent mult mai târziu, fiind lansat doar în ultimii ani. În acest sens Mertz (6) a propus pentru prima dată utilizarea percepţiei rectale alterate ca marker biologic pentru ***sindromul de intestin iritabil***.

Mecanismul fiziopatologic responsabil pentru percepţia viscerală alterată în ***sindromul de intestin iritabil*** nu este înţeles pe deplin. Se pare că hipersensibilitatea intestinală la distensie ar fi cauzată de o sensibilizare anterioară fie de cauză infecţioasă, fie inflamatorie. Percepţia senzorială crescută în ***sindromul de intestin iritabil*** nu pare influenţată semnificativ de complianţa locală. Această hipersensibilitate poate depinde de factorii regionali sau temporali. Interesant de menţionat este faptul că în ***sindromul de intestin iritabil*** s-a găsit o hipersensibilitate şi la alte nivele din tractul digestiv cum ar fi de exemplu, la nivelul esofagului (12).

Datele evidenţiate în cercetarea noastră sunt în conjuncţie cu majoritatea studiilor din literatură, cu menţiunea că a fost valabilă doar pentru subiecţii cu predominanţa diareei, alternanţa diaree constipaţie sau cu predominanţa durerii, nefind evidenţiată la cei cu constipaţie.

În lotul I, la bolnavii cu predominanţa constipaţiei s-au evidenţiat subiecţi cu megarectum la care s-a putut observa absenţa reflexului anal inhibitor şi de asemenea o diminuare a sensibilităţii la distensia intrarectală.

Compararea volumelor ce induc nevoia de defecaţie şi senzaţia de durere nu a evidenţiat o diferenţă statistic semnificativă între cele două loturi, pe deoparte, şi nici dacă au fost comparate cu lotul martor.

Studierea expulsiei anale a balonului a evidenţiat un caz de contracţie paradoxală a sfincterului anal, caracteristică anismului. Absenţa expulsiei balonului nu am considerat-o, însă, o caracteristică discriminatorie, deoarece a fost frecventă şi la subiecţii din lotul martor. Absenţa frecventă a expulsiei balonului la subiecţii lotului martor reflectă artificialitatea condiţiei experimentale.

CONCLUZII

Manometria anorectală este o investigaţie utilă în evaluarea diagnostică a subiecţilor cu ***sindrom de intestin iritabil***. Această investigaţie poate evidenţia o hipersensibilitate la distensia anorectală, ceea ce poate fi un argument în favoarea diagnosticului. De asemenea, poate evidenţia coexistenţa unor entităţi patologice distincte (anismus, boală hemoroidală sau megarectum) în care atitudinea terapeutică nuanţată poate duce la amendarea simptomatologiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Kumar D., Wingate D. L., Irritable Bowel Syndrome in *An Illustrated Guide of Gastrointestinal Motility*, D. Kumar and S. Gustavson, eds., J. Wiley and Sons Chichester, 1988, 401-410.
2. Kellow J., Gill R.C., Wingate D.L., Proximal gut motor activity in irritable bowel syndrome. Patients at home and at work, *Gastroenterol.*, 1987, 92, 1463.
3. Kellow J., Phillip S.F., Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms, *Gastroenterol.*, 1987, 92, 1885-1893.
4. Kellow J., Eckersley G.M., Jones M.P. Enhaces perception of physiological intestinal motility in irritable bowel syndrome, *Gastroenterol.*, 1991, 101, 1621-1627.
5. Spiller RC., Colonic Manometry in *Gastroeintestinal Motility: Which Test ?*, Read NW, eds., Wrightson Biomedical Publishing, Petersfield, UK, 1989, 191-202.
6. Read NW, Sun WM., Anorectal Manometry, Anal Myography and Rectal Sensory Testing in *Gastroeintestinal Motility: Which Test ?*, Read NW, eds., Wrightson Biomedical Publishing, Petersfield, UK, 1989, 227-241.
7. Mertz H., Naliboff B., Munakata J., Niazi N., Mayer EA, Altered Rectal Perception is a Biological Marker of Patients with Irritable Bowel Syndrome, *Gastroenterol.*, 1995, 109, 40-52.
8. Naliboff BD, Munakata J, Fullerton S, Gracely RH, Kodner A, Harraf F, Mayer EA, Evidence of two distinct perceptual alteration in irritable bowel syndrome, *Gut*, 1997, 41, 505-512.
9. Camilleri M, Choi M-G, Review article: irritable bowel syndrome, *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11, 3-15.
10. Martelli H, Devroede G., Arhan P., Duguay C., Dornic C., F. Claude, Some parameters of large bowel motility in normal man, *Gastroenterology*, 1978, 75, 612-618.
11. Ritchie J., Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome, *Gut*, 1973, 14, 125-132.
12. Houghton LA, Whorwell PJ, Opening the doors of perception in the irritable bowel syndrome, *Gut*, 1997, 41, 567-568.

NOUTATE

ROLUL CITOLITIC AL LIMFOCITELOR T IN BOALA CELIACĂ

Au fost demonstrate câteva mecanisme pentru aprecierea citotoxicităţii limfocitelor T intraepiteliale (LIE). Printre aceste mecanisme, unul este mediat de moleculele de perforine şi granzime, iar un altul este mediat de ligantul Fas (FasL) care eliberează semnale apoptotice către receptorul Fas de pe celula ţintă. Sunt numeroase dovezi prin care se demonstrează mucoasa intestinală aplatizată este rezultatul limfocitelor T activate. Autorii îşi propun să analizeze expresia FasL şi perforinei a LIE şi corelaţiile posibile cu creşterea apoptozei enterocitelor în boala celiacă. Concluzia acestor studii a fost că la pacienţii cu boală celiacă netratată, expresia FasL şi a perforinei LIE sunt crescute şi semnificativ corelate cu nivelul apoptozei enterocitelor. (Ciccocioppo R, DiSabatino A, Paroni R et al., *Clin Exp Immunol*, 2000, 120(2): 235-40)

Doina Mihăilă

INFECŢIA CU HELICOBACTER PYLORI (HP) ÎN CANCERUL GASTRIC (CG) ŞI CANCERUL DE BONT GASTRIC (studiu retrospectiv 1997-1998)

Cristina Cijevschi*, Cătălina Mihai*, C. Stanciu*, Sultana Mihailovici**
Clinica a-II-a Medicală Gastroenterologie; Sp. „Sf Spiridon" Iaşi
Catedra de Anatomie Patologica U.M.F. IAŞI

THE PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN GASTRIC CANCER AND GASTRIC STUMP CANCER (Abstract): In 1994, the International Agency for Research in Cancer recognized Helicobacter pylori (Hp) as "a definitive cause of human cancer". The present study aimed at determining the prevalence of Hp infection in the gastriccancer developed on the background of a disordered stomach as compared with gastric stump cancer. The prevalence of Hp infection was a twice higher in the patients with gastric cancer than in thoe with gastric stump cancer, and in both cases much lower than that reported in the literature. Possible explanation would be the much older mean age of the patients, the protective role of gastrectomy, and the multifactorial etiopathogenesis in both gastric and gastric stump cancers.
Key words: HELICOBACTER PYLORI, GASTRIC CANCER , GASTRIC STUMP CANCER.

Istoria scrisă de „Helicobacter pylori", bacterie gram negativă, spiralată, începe la sfârşitul secolului XIX şi continuă în prezent. În anii '90 se derulează poate cea mai importantă parte a cercetărilor asupra Hp, ajungându-se la următoarele trei concluzii [1]:

1. Hp este cea mai frecventă cauză a gastritelor;
2. tulpinile de Hp au virulenţă diferită în producerea inflamaţiei; aceasta este dată de citotoxina asociată genei A ($HpCagA^+$);
3. $HpCagA^+$ sunt prevalente în apariţia cancerului gastric.

În 1994 *„Agenţia Internaţională de Cercetare în Cancer"* recunoaşte Hp ca fiind „definitive cause of human cancer", adică carcinogen biologic de gradul întâi, cert, aşa cum sunt virusurile hepatice B şi C.

SCOPUL LUCRĂRII:

Compararea asocierii infecţiei cu Hp în CG apărut pe stomac aparent sănătos, cu cancerul pe stomac operat pentru ulcer gastric şi duodenal la care s-a făcut rezecţie gastrică.

MATERIAL ŞI METODĂ:

A fost studiat un lot de 1313 bolnavi care au efectuat endoscopie digestivă superioară (EDS) în *Clinica a II-a Medicală Gastro-enterologie* şi la care s-a prelevat biopsie. Biopsiile au fost prelucrate şi interpretate la *Laboratorul de Anatomie Patologică* din cadrul *Universităţii de Medicină şi Farmacie Iaşi*. Lamele au fost colorate şi pentru identificarea infecţiei cu Hp.

REZULTATE:

Din cei 1313 bolnavi, 502 (38%) au avut suspiciunea macroscopică endoscopică de CG. Diagnosticul de cancer s-a confirmat anatomo-patologic la 288 bolnavi (57% din cei cu suspiciune endoscopică de CG); vârsta medie 57,3 ani. Infecţia cu Hp a fost asociată la 19 bolnavi (6,9%) din cei cu diagnostic cert, histopatologic de CG.

În al doilea lot, au fost identificaţi 195 bolnavi (15%) cu stomac operat pentru ulcer gastric şi duodenal. Din aceştia cancerul de bont gastric a fost identificat histologic la 32 pacienţi (19%); vârsta medie 61, 2 ani. Doar într-un caz (3%) a fost asociat Hp.

DISCUŢII:

Hp, bacterie adaptată să trăiască în stomac, pătrunde în mucus şi colonizează cel mai frecvent antrul gastric unde aderă la celule fără ca acestea să fie invadate.

Colonizarea cu Hp este legată de 3 factori: mobilitate, secreţie de enzime mucolitice şi factori de aderenţă la celulele cu mucus din stomac.

Infecţia cu Hp, în special tulpinile CagA$^+$, induce atrofie gastrică progresivă cu producere de factori mutageni pe două căi [2]:

1. producţia de metaboliţi reactivi, în special radicali liberi de oxigen cu posibilitate de leziune a ADN-ului prin ei;
2. reducerea reversibilă la tratament a secreţiei de vitamina C, odată cu infecţia cu Hp ; această reducere de vitamina C alterează capacitatea mucoasei gastrice de protecţie faţă de nitrosaminele carcinogene din sucul gastric.

Majoritatea studiilor demonstrează afectarea *turn-over*-ului celular ca răspuns la infecţia cu Hp. Este cunoscut faptul că apoptoza, moartea celulară programată, este o cale fiziologică de protecţie celulară împotriva degenerării maligne prin eliminarea celulelor premaligne [3]. Echilibrul între proliferarea celulară şi apoptoză este alterat în infecţia cu Hp, şi în special cu tulpini CagA$^+$, în favoarea proliferării, lucru care predispune la neoplazie [3].

Până în prezent studiile din literatura de specialitate au arătat [1]:

1. riscul carcinomului gastric creşte în infecţia cu Hp$^+$, în special la tineri;
2. Hp este asociat cel mai frecvent cu tipul celular intestinal difuz;
3. infecţia cu Hp cel mai adesea asociază stadiu incipient de cancer gastric.

În studiul de faţă infecţia cu Hp în cancerul gastric a fost mult mai mică (6,9%) comparativ cu studiile de specialitate publicate, studii în care aproximativ jumătate din cazurile de cancer de stomac prezentau concomitent infecţie Hp. Acest lucru îşi poate găsi explicaţia în vârsta medie ridicată a lotului studiat (57,3 ani) şi prin stadiul avansat al neoplasmului gastric în momentul diagnosticului endoscopic. Acest lucru ar confirma cercetările de specialitate care arată posibilitatea clearance-ului Hp odată cu evoluţia tumorală.

Asocierea numai în 3% din cazuri a infecţiei cu Hp în cancerul de bont gastric îşi găseşte următoarele argumente:

- cancerul de bont gastric este entitate clinică de sine stătătoare, cu patogenie şi evoluţie distinctă, care apare după evoluţia de minim 15 ani după intervenţia chirurgicală pentru ulcer gastric sau duodenal;
- evoluţia silenţionasă a cancerului de bont gastric face posibil un diagnostic tardiv, cu tumori în stadiu avansat, în care ar avea loc clearance-ul pentru Hp;
- o altă posibilă explicaţie este legată de rolul protectiv al gastrectomiei în infecţia cu Hp, la pacienţii cu stomac operat.

În concluzie:

Prevalenţa infecţiei cu Hp, de 2 ori mai mare la bolnavi de cancer gastric pe stomac aparent sănătos comparativ cu cancerul de bont gastric, poate fi argumentată de:

- stadiul avansat tumoral, în momentul diagnosticului;
- vârsta medie ridicată atât în cancerul gastric cât şi în cel de bont gastric.;
- rolul protectiv al gastrectomiei pentru infecţia cu Hp;
- şi nu în ultimul rând ambele entităţi au etiopatogenie plurifactorială, Hp putând fi unul dintr-o multitudine de carcinogeni implicaţi.

BIBLIOGRAFIE:

1. **Huang J.Q, Sridhar S., Chen Y., Hunt K.H.** - Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer, *Gastroenterology*, 1988, 114: 1169, 1179.
2. **Forman D.** - Helicobacter pylori: the gastric cancer problem, *Gut*, 1998, 43: 5533-4.
3. **Cats A., Menwissen SGM, Forman D.** et al. - Helicobacter pylori: a true carcinogen?, *Am. J. Gastroenterol. and Hepatology*, 1998, 10: 447-50.
4. **Komoto K., Haruma K., Kamada T.** et. al. - Helicobacter pylori infection and gastric neoplasia. Correlation with Histological gastrites and Tumor Histology, *Am. J. Gastroenterology*, 1998, 93, 1271-1276.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

TULBURĂRILE DE CONDUCERE ALE INIMII ÎN LITIAZA VEZICULARĂ

D.L. Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica II Medicală Gastroenterologică

THE ATRIOVENTRICULAR AND BUNDLE BRANCH BLOCKS IN GALLSTONE (Abstract): In this study, I analised the AV blocks and BB blocks which I found in gallstone. **Objectives:** The objectives were to find if the heart blocks are in relationship with gallstone or not. **Methods:** From 1122 patients with gallstone - 13 had the AV blocks and 95 had BB blocks. All of these were examinated: physical examinations, abdominal echography and Ecg. **Results:** This study, 1,15% from the patients had AV blocks and 6,68% had BB blocks, especially RBB blocks, LBB blocks and AV_1 block. **Conclusions:** I approximate that these diseases of the heart can coexist with gallstone. **Key words:** GALLSTONES, ELECTROCARDIOGRAPHY, HEART BLOCKS.

Din studiul efectuat asupra unui lot de bolnavi internaţi în cele trei clinici medicale ale Spitalului Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi - în perioada *1 ianuarie 1993 - 30 iunie 1997* am constatat că litiaza veziculară, boală frecventă, este adeseori asociată cu afecţiunile cardiovasculare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Selectarea bolnavilor internaţi în perioada respectivă, a urmărit cu rigurozitate asocierea celor două criterii esenţiale urmărite de studiu: prezenţa litiazei biliare, confirmată echografic şi diferitele suferinţe cardiace, confirmate clinic şi electrocardiografic.

Au fost astfel urmăriţi 2488 pacienţi, totalizând un număr de 3016 internări. Din lotul studiat s-a urmărit un sublot, pe care îl vom referi ca „lot al cardiacilor", format din 1122 pacienţi (45,09%) care au prezentat şi afecţiuni cardiace asociate.

Din totalul de 2488 pacienţi studiaţi, 119 au prezentat diverse tulburări de conducere, ceea ce reprezintă 4,78%, din care 43 (36,13%) au fost bărbaţi, iar 76 (63,87%) femei, deci o frecvenţă de 1,76 ori mai mare la femei ca la bărbaţi.

Din lotul de 1122 pacienţi cu suferinţe cardiace asociate litiazei veziculare, 108 (9,62%) au prezentat tulburări de conducere, din care 40 bărbaţi (37,03%) şi 68 femei (62,97%), ceea ce reprezintă o frecvenţă de 1,7 ori mai mare la femei ca la

TABELUL 1
Structura pe sexe şi grupe de vârstă a lotului studiat

Grupa de vârstă	Lotul studiat (n=2488)					
	Total		Femei		Bărbaţi	
14 - 40 ani	4	3,86%	3	75%	1	25%
41 - 70 ani	76	63,86%	50	65,73%	26	34,27%
Peste 70 ani	39	32,78%	23	58,98%	16	41,02%

bărbaţi; se constată o frecvenţă a tulburărilor de conducere ale inimii aproximativ egală la cele două loturi studiate, la ambele sexe.

După mediul de proveniență şi sexul pacienţilor, tabelul 3 redă următoarea distribuţie: o frecvenţă de 2,6 ori mai mare a tulburărilor de conducere în mediul urban decât în cel rural, precum şi o frecvenţă semnificativ mai mare la femei decât la bărbaţi.

TABELUL 2

Structura pe sexe şi grupe de vârstă a lotului cu suferinţe cardiace asociate

Grupa de vârstă	Lotul studiat (n=1122)					
	Total		Femei		Bărbaţi	
14 - 40 ani	3	2,77%	1	33,33%	2	66,67%
41 - 70 ani	69	63,90%	24	34,78%	45	65,22%
Peste 70 ani	36	33,33%	15	41,66%	21	58,34%

TABELUL 3

Repartiţia după mediul de proveniență şi sex

Mediul	Lotul studiat (n=2488)					
	Total		Femei		Bărbaţi	
Rural	30	27,77%	13	43,33%	17	56,67%
Urban	78	72,23%	27	34,61%	51	65,39%

Tabelul 4 redă distribuţia acestor pacienţi în funcţie de grupa de vârstă, mediu de proveniență şi sex:

TABELUL 4

Repartiţia după mediul de proveniență, grupe de vârstă şi sex

Grupa de vârstă	Nr. TOTAL	Rural			Urban		
		Nr. total	Bărbaţi	Femei	Nr. total	Bărbaţi	Femei
14 - 40 ani	3	-	-	-	3	1	2
40 - 80 ani	69	19	7	12	50	17	33
Peste 70 ani	36	11	6	5	25	9	16

Grupa de vârstă 14 - 40 ani = 3 cazuri, toate cazurile (100%) sunt din mediu urban, din care 1 caz la sexul masculin (33,33%) şi 2 cazuri la sexul feminin (66,67%).

Grupa de vârstă 40 - 70 ani = 69 cazuri după cum urmează:

- mediu rural: 19 cazuri (27,53%), din care 7 bărbaţi (36,84%) şi 12 femei (63,16%), ceea ce reprezintă o frecvenţă de 1,7 ori mai mare la sexul feminin ca la sexul masculin;
- mediul urban: 50 cazuri (72,47%), din care 17 bărbaţi (34%) şi 33 femei (66%), adică aproape de 2 ori mai frecvent la sexul feminin decât la sexul masculin.

Grupa de vârstă peste 70 ani = 36 cazuri după cum urmează:

- mediu rural: 11 cazuri (30,55%), din care 6 bărbaţi (54,54%) şi 5 femei (45,46%), ceea ce reprezintă o frecvenţă de 1,2 ori mai mare la sexul masculin decât la sexul feminin;
- mediu urban: 25 cazuri (69,45%), din care 9 bărbaţi (36%) şi 16 femei (64%), ceea ce reprezintă o frecvenţă de 1,78 ori mai mare la sexul feminin decât la sexul masculin.

În ordinea frecvenţei, repartiţia pe categorii sociale a fost următoarea:

- pensionari = 92 cazuri (85,18%);
- învăţământ, cercetare, religie = 9 cazuri (8,33%);
- şomeri, fără ocupaţie, casnici = 4 cazuri (3,70%).

La sexul masculin (40 cazuri):

- pensionari = 31 cazuri (77,50%);
- învăţământ, cercetare, religie = 7 cazuri (17,50%);
- agricultură - industrie alimentară = 1 caz (2,50%);
- administrativ, economic = 1 caz (2,50%).

TABELUL 5

Repartiţia pacienţilor pe categorii sociale şi sex

Categorii sociale	Total	Bărbaţi	Femei
1. Agricultură - ind. alimentară	1	1	-
2. Sănătate publică, medicină	1	-	1
3. Învăţământ, cercetare, religie	9	7	2
4. Administrativ, economic	1	1	-
5. Industrie	-	-	-
6. Transporturi	-	-	-
7. Pensionari	92	31	61
8. Şomeri, fără ocupaţie, casnici	4	-	4

La sexul feminin (68 cazuri):

- pensionari = 61 cazuri (89,70%);
- şomeri, fără ocupaţie, casnici = 4 cazuri (5,88%);
- învăţământ, cercetare, religie = 2 cazuri (2,94%);
- sănătate publică, medicină = 1 caz (1,48%).

TABELUL 6

Repartiţia tulburărilor de conducere pe categorii sociale, grupe de vârstă şi sex

Categorii sociale	Vârsta:	14 - 40 ani			41 - 70 ani			Peste 70 ani		
	TOTAL	*Nr. total*	*Femei*	*Bărbaţi*	*Nr. total*	*Femei*	*Bărbaţi*	*Nr. total*	*Femei*	*Bărbaţi*
1. Agricultură - ind. alimentară	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-
2. Sănătate publică, medicină	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-
3. Învăţământ, cercetare, religie	9	1	1	-	8	6	2	-	-	-
4. Administrativ, economic	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-
5. Industrie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6. Transporturi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. Pensionari	92	-	-	-	56	16	40	36	15	21
8. Şomeri, fără ocupaţie, casnici	4	2	-	2	2	-	2	-	-	-

Grupa de vârstă 14 - 40 ani = 3 cazuri, din care: 1 bărbat din învăţământ şi 2 femei din categoria fără ocupaţie.

Grupa de vârstă 40 - 70 ani = 69 cazuri, din care:

- pensionari = 56 cazuri (81,15%) din care: 16 bărbaţi (28,57%) şi 40 femei (71,43%);
- învăţământ, cercetare, religie = 8 cazuri (11,59%) repartizate astfel: 6 bărbaţi (75%) şi 2 femei (25%);
- fără ocupaţie = 2 cazuri (2,89%), ambele la sexul feminin.

Grupa de vârstă peste 70 ani = 36 cazuri, toate la pensionari (100%), din care 15 bărbaţi (41,66%) şi 21 femei (58,34%).

TABELUL 7
Repartiţia blocurilor atrioventriculare (BAV)

Tipul de bloc AV	Bărbaţi 5 (38,46%)		Femei 8 (61,54%)	
AV_I	3	33,33%	6	66,67%
AV_{II}	2	66,67%	1	33,33%
AV_{III}	-	-	1	100%

Cele 13 blocuri AV au fost repartizate astfel:

- BAV_I = 9 cazuri (68,23%);
- BAV_{II} = 3 cazuri (23,08%);
- BAV_{III} = 1 caz (7,69%).

TABELUL 8
Repartiţia blocurilor intraventriculare

Tipul de bloc IV	Bărbaţi 40 (42,10%)		Femei 55 (57,90%)	
BRS	11	33,33%	22	66,67%
BRD	21	43,75%	27	56,25%
HAS	8	57,14%	6	42,86%

Cele 95 blocuri IV au fost repartizate astfel:

- BRS = 33 cazuri (34,73%);
- BRD = 48 cazuri (50,54%)
- HAS = 14 cazuri (14,73%).

CONCLUZII

Prezentul studiu arată existenţa tulburărilor de conducere atrioventriculare şi intraventriculare la pacienţii cu litiază veziculară, confirmată echografic, atât în perioadele de colică biliară, cât şi în afara crizelor dureroase abdominale. S-a constatat faptul că BAV lipsesc la grupa de vârstă ≤ 40 de ani şi au frecvenţă aproximativ egală la grupele de vârstă 41-70 de ani şi > 70 de ani, în timp ce blocurile intraventriculare sunt cu frecvenţă maximă la grupa de vârstă 41-70 de ani, urmată de grupa de vârstă > 70 de ani, pentru ca la grupa de vârstă ≤ 40 de ani să se întâlnească doar un singur caz (BRS - la sexul feminin).

BIBLIOGRAFIE

1. Cook D.G., Shaier A.G., MacFarlane P.W.: Using the WHO (Rose) angina Questionnaire in cardiovascular epidemiological studies. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 607-13.
2. Goldman L., Weinberg M., Weitsberg M.: A computer-derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 1982; 307: 588-596.
3. Hartford W.W.: Ischaemic Heart Disease. *American Journal of the Medical Sciences* 1944 Apr.; 307(4): 305-15.
4. Heliovaara M., Karvonen M.J., Punsar S., Haapakoski J.: Importance of coronary risk factors in the presence or absence of myocardial ischaemia. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1248-52.
5. Kroenke K., Mangelsdorff A.D.: Common symptoms in ambulatory care: Incidence, evaluation, therapy and outcome. *Am J Med* 1989; 86: 262-266.
6. Tibblin G., Wilhelmsen L., Werko L.: Risk factors for myocardial infarction and death due to ischaemic heart disease and other causes. *Am J Cardiol* 1975; 35: 514-522.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

LES EFFETS MÉTABOLIQUES DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE DANS LE DIABÈTE EXPÉRIMENTAL

Veronica Colev, Octavian Popârda, Veronica Mocanu
Université de Médecine et de Pharmacie «Gr.T. Popa» Iasi
Faculté de Médecine
Département de Physiopathologie

THE METABOLIC EFFECTS OF THE ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS (Abstract): We have studied the effects exerted by the angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) Enalapril upon the glycemic prophile in diabetic rats. With respect to the subacute character of our experiment (15 days), the following parameters have been recorded: diuresis, glycosuria, ketonuria and glycemia. In the diabetic rats treated with ACEI we haven noted slight, statistically unsignificant improvements in glycosuria and glycemia, compared to the untreated diabetic subjects. Conversely, a statistically significant improvement of ketonuria has been noted in the diabetic rats receiving ACEI compared to the untreated ones. The short-term administration of ACEI in experimental diabetes mellitus acutely improves the glycemic profile, probably by the amelioration of the tissular sensitivity to insulin. **Key words**: ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS; DIABETES MELLITUS; METABOLIC EFFECTS.

INTRODUCTION

La plupart des antihypertenseurs exercent des effets secondaires métaboliques dont l'hyperglycémie et l'hypercolestérolémie, et sont de ce fait généralement difficiles à gérer chez les diabétiques (1, 2, 7).

Seuls, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ne détériorent pas les profils glucidique et lipidique chez les sujets diabétiques, aussi bien à moyen qu'à long terme, et, d'après, certaines voix, sont à même d'améliorer la sensibilité tisulaire à l'insuline (5, 6).

Les controverses en cours concernant cette dernière assertion nous ont encouragés à entamer l'étude des effets métaboliques d'un IEC connu, l'Enalapril, au cours du diabète sucré expérimental.

MATÉRIAUX ET MÉTHODE

On a employé la poudre lyophilisée de streptozotocine pour préparation injectable afin de provoquer le diabète. La streptozotocine est une nitrosurée à groupement glucopyranosyl (3).

Nous avons choisi d'administrer le maléate d'énalapril, préparation retard de l'énalapril couramment employée, qui, après ingestion, est rapidement hydrolysée en énalaprilate, inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Son absorption est d'environ 60%, la demi-vie biologique effective de 11 heures et l'élimination, sous forme non-métabolisée, essentiellement rénale (4, 8).

Nous avons utilisé pendant la recherche un nombre de 20 rats de race Wistar, tous mâles, jeunes, pesant entre 135 et 160 grammes chacun, qui ont été répartis à raison de cinq en quatre groupes expérimentaux et maintenus en conditions ordinaires de microclimat:

Groupe T (témoin) - animaux normaux

Groupe E (Enalapril) - formé de rats auxquels on a administré 15 mg/kilocorps de l'IEC Enalapril par voie orale, sous forme de poudre lyophilisée dissolue dans

de la chlorure de sodium 9%, journalièrement, le matin, en une fois

Groupe STZ (Streptozotocyne) – formé de rats auxquels on a induit le diabète sucré par une injection intraveneuse de streptozotocine à 40 mg/kilocorps, diluée dans une solution tampon au pH de 5, au début de l'expériment. L'hypoglycémie sévère, successive à la brusque perte de l'insuline des cellulles béta pancréatiques détruites, a été prévenue par une injection intrapéritonéale de 2 ml de glucosé à 10%, faite deux heures après la prise de streptozotocyne.

Groupe STZ + E (Streptozotocyne + Enalapril) – formé de rats auxquels on a induit le diabète sucré comme décrit et qui ont reçu l'IEC Enalapril à la posologie de 15 mg/kilocorps/jour

On a quotidiennement suivi l'état clinique des animaux, l'ingestion d'eau et d'aliments, la diurèse, la glycosurie, la protéinurie et la présence éventuelle des corps cétoniques (à l'Uristix).

L'expériment a duré 15 jours. A la fin de cet intervalle, on a recueilli 5 ml de sang de chaque rat; tout de suite après les animaux ont été décapités. On a dosé la glycémie par la méthode de l'ortotholuidine.

Les différentes valeurs sont exprimées par la moyenne et l'écart type (ET) de la moyenne. Pour l'analyse statistique des résultats nous avons employé le test ANOVA pour l'analyse univariante et nous avons calculé le coefficient de corrélation r de Pearson pour les différentes paires de paramètres.

RÉSULTATS

Examens urinaires

Diurèse

La valeur de la diurèse dans les groupes non-diabétiques est restée constante durant l'étude, pendant que dans les groupes diabétiques elle a poursuivi une courbe constamment ascendente (tab. et fig. no. 1). On a enregistré une diurèse moyenne de: 20,54 ± 0,87 ml/jour - groupe T ; 24,88 ± 0,91 ml/jour - groupe E; 59,14 ± 1,64 ml/jour - groupe diabétique (STZ); 68,96 ± 1,92 ml/jour - groupe diabétique traité à l'Enalapril (STZ + E).

TABLEAU I

Valeurs moyennes de la diurese dans les groupes expérimentaux

Diurese (ml/jour)							
T		E		STZ		STZ + E	
Jour no.		Jour no.		Jour no.		Jour no.	
1.	19,1±0,12	1.	25±0,26	1.	20,7±0,12	1.	24,4±0,23
3.	20,6±0,23	3.	24±0,15	3.	34±0,31	3.	62,5±0,36
5.	18,9±0,16	5.	25±0,11	5.	43±0,35	5.	68,5±0,39
7.	20,3±0,15	7.	25,5±0,17	7.	68,3±0,47	7.	83±0,47
9.	20,8±0,18	9.	26,1±0,14	9.	63±0,41	9.	66,7±0,32
11.	20,5±0,09	11.	25±0,22	11.	75±0,52	11.	74,5±0,40
13.	21,3±0,25	13.	23,2±0,26	13.	68±0,49	13.	77,5±0,45
15.	20,9±0,20	15.	23,9±0,12	15.	65±0,52	15.	76,5±0,43

Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± ET; $p < 0,05$

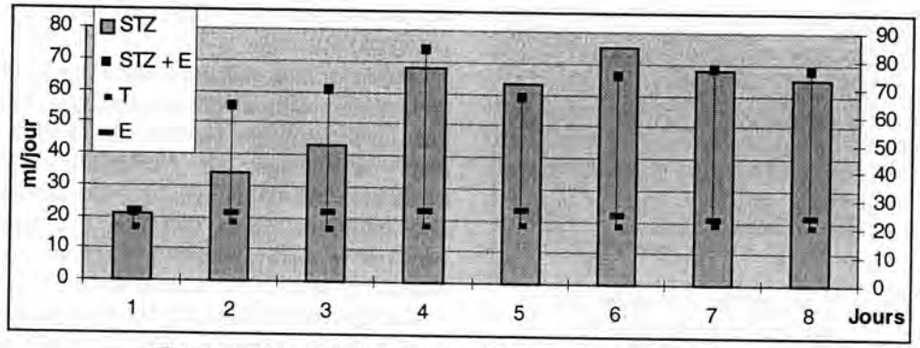


Fig. 1. Evolution de la diurèse dans les groupes expérimentaux

Glycosurie

Aucune élimination urinaire de glucose n'a été constatée dans les groupes non-diabétiques (graphique no. 2), pendant que dans les groupes diabétiques la glycosurie a poursuivi une courbe constamment ascendente (tab. et fig. no. 2). La glycosurie moyenne a été de 647,81 ± 7,93 mg/jour dans le groupe diabétique (STZ) et de 617,94 ± 7,14 mg/jour dans le groupe diabétique traité (STZ + E).

TABLEAU II

Valeurs moyennes de la glycosurie dans les groupes diabétiques

Glycosurie (mg/jour)		
Jour no.	STZ	STZ + E
1.	285±7,20	213,3±5,02
3.	302±6,50	296±5,60
5.	402,8±8,92	470±6,14
7.	537±8,43	540±8,59
9.	712±10,37	680±7,19
11.	1116,6±11,77	937,3±7,81
13.	1044±10,94	1056±8,57
15.	1062±10,55	1055±8,90

Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± ET; $p < 0,05$

Cétonurie

Aucune élimination urinaire de corps cétoniques n'a pu être mise en évidence chez les animaux non-diabétiques, pendant que dans les groupes diabétiques la cétonurie a poursuivi une courbe constamment ascendente (tab. et fig. no. 3). La courbe des animaux diabétiques traités à l'IEC présente une croissance beaucoup plus lente et plafonne vers la fin de l'expériment. La valeur moyenne de la cétonurie est de 4,81 ± 1,17 mg/jour dans le groupe diabétique (STZ) et de 3,30 ± 1,04 mg/jour dans le groupe diabétique traité (STZ + E).

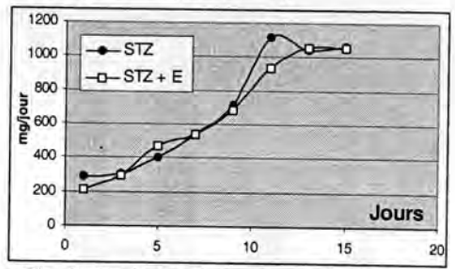


Fig. 2. Evolution de la glycosurie dans les groupes diabétiques

TABLEAU III

Valeurs moyennes de la cétonurie dans les groupes diabétiques

Cétonurie (mg/jour)		
Jour no.	STZ	STZ + E
1.	0	0
3.	2,56±0,09	3,12±0,29
5.	3,75±0,12	3,2±0,31
7.	4,35±0,23	3,29±0,30
9.	4,68±0,26	3,38±0,36
11.	4,82±0,19	3,46±0,26
13.	5,1±0,43	3,52±0,37
15.	5,15±0,47	3,54±0,32

Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± ET; $p < 0,05$

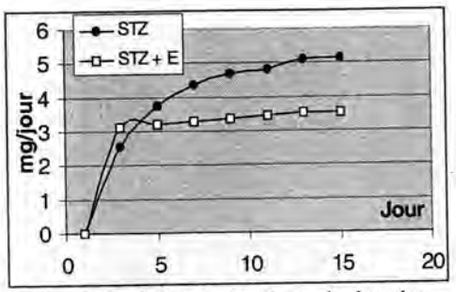


Fig. 3. Evolution de la cétonurie dans les groupes expérimentaux

Examens sanguins

Glycémie

Les valeurs moyennes de la glycémie à la sacrification ont été de: 0,86 ± 0,01 g/l dans le groupe T; 0,67 ± 0,01 g/l dans le groupe E ; 2,96 ± 0,02 g/l dans le groupe diabétique (STZ) ; 2,74 ± 0,2 g/l dans le groupe diabétique traité (STZ + E) (fig. no. 4).

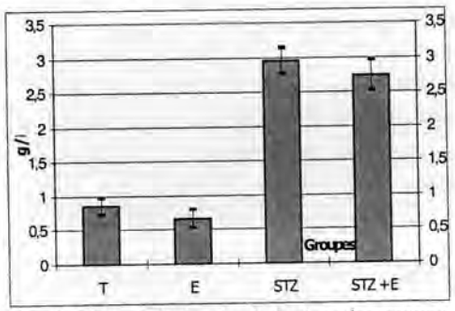


Fig. 4. Valeurs de la glycémie dans les groupes expérimentaux

DISCUSSION

La diurèse moyenne des rats sains traités à l'IEC (groupe E) a été supérieure de 21,12% à celle des animaux témoin (groupe T), pendant que celle des rats diabétiques traités à l'Enalapril (groupe STZ + E) a été supérieure de 16,60% à celle des rats diabétiques ne recevant pas d'Enalapril (groupe STZ) ($p<0,05$). Les modifications de la diurèse dans les groupes traités à l'IEC par rapport aux groupes non-traités, diabétiques et non-diabétiques, respectivement, étaient fortement corrélées ($r = 0,72$; $p< 0,03$) (12, 13).

La majoration statistiquement signifiante de la diurèse dans les groupes traités à l'IEC peut être interprétée comme faisant suite à deux mécanismes: 1. l'effet direct de l'excrétion accrue de sodium, conséquence de l'inhibition de la secrétion d'aldostérone par le médicament; 2. l'action vasodilatatrice de l'IEC au niveau rénal.

La glycosurie moyenne du groupe STZ + E a été inférieure de 4,63% à celle du groupe STZ ($p < 0,05$), valeur statistiquement non-signifiante. Quand même, cette diminution doit être interprétée dans le contexte de l'élévation de la diurèse des rats diabétiques traités à l'IEC (groupe STZ + E) par rapport aux animaux diabétiques non-traités (groupe STZ). Il est donc possible d'envisager un effet métabolique favorable de l'Enalapril au niveau du prophile glucidique, à court terme.

La cétonurie moyenne du groupe STZ + E a été inférieure de - 31,39% à celle du groupe STZ ($p < 0,05$), valeur statistiquement signifiante, ce qui suggère fortement une amélioration du cours de la maladie chez les animaux diabétiques traités à l'IEC (groupe STZ + E), d'autant plus que le prophile de la courbe d'excrétion urinaire des corps cétoniques s'applattit progressivement dans ce même groupe. Les rats sains traités à l'IEC (groupe E) ont présenté une glycémie moyenne inférieure de - 22,1% à celle des rats du groupe témoin (T), valeur statistiquement signifiante ($p < 0,05$). Les animaux diabétiques traités (groupe STZ + E) ont eu une diminution de la glycémie moyenne de seulement - 7,4% par rapport à celle des rats diabétiques non-traités (groupe STZ), valeur statistiquement non-signifiante ($p < 0,05$). Les modifications de la glycémie provoquées par l'administration de l'IEC dans les groupes diabétiques et non-diabétiques, respectivement, sont moyennement corréllées ($r = 0,052$; $p < 0,05$).

Le fait que l'effet hypoglycémiant est exercé indifférement du fait que les animaux soient diabétiques ou non peut être attribué à une amélioration de la sensibilité tissulaire à l'insuline, produite par l'Enalapril, qui posséderait donc une action hypoglycémiante à court terme, autant chez les sujets sains que chez ceux diabétiques. Le mécanisme de cette action implique, très vraisemblablement, une puissante vasodilatation au niveau du tissu musculaire squelétique et un intense recrutement cappillaire.

L'effet vasodilatateur est exercé par le biais de l'inhibition de la kininase II, l'enzyme qui dégrade la bradikinine endogène, enzyme qui est structurellement identique a l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La vasodilatation est donc une action spécifique de classe des IEC, comme l'activité antiréninique et celle antialdostéronique, et semble posséder une place signifiante dans l'ensemble des effets de ces médicaments.

Les modifications, statistiquement non-signifiantes, de la glycémie, ne sont que faiblement correllées ($r=0,37$; $p<0,05$), dans les groupes diabétiques, avec celles, statistiquement signifiantes, de la cétonurie. Elles sont par contre fortement corréllées aux modifications de la glycosurie ($r = 0,83$; $p < 0,05$). De manière similaire, les modifications de la glycosurie ne sont que faiblement corréllées ($r = 0,32$; $p < 0,01$) avec celles de la cétonurie.

CONCLUSIONS

La décroissance des valeurs de la glycémie et de la glycosurie, enregistrées dans les groupes diabétiques traités à l'Enalapril, démontre que les IEC exercent un effet, bénéfique, d'amélioration de la sensibilité tissulaire à l'insuline.

La diminution significative des valeurs de la cétonurie chez les animaux diabétiques traités à l'IEC suggère l'effet métabolique favorable de cette classe de médicaments sur le cours de la maladie.

Les IEC peuvent être considérés les médicaments de choix dans le traitement des sujets diabétiques hypertendus; il faut cependant prendre en compte la proportion entre la dose d'IEC donnée aux animaux et celle administrée chez l'homme en pratique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aygit A.C. *et al.*, Vascular effects of epinephrine, lisinopril, and chlorpromazine in diabetic and non-diabetic rats, *J Reconstr Microsurg*. 1999, 15(6), 439-41.
2. Goyal R.K. *et al.*, Effect of long-term treatment with enalapril in streptozotocin diabetic and DOCA hypertensive rats, *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998, 32(2), 317-22.
3. Hakim Z.S. *et al.*, Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats, *Indian J Physiol Pharmacol*. 1997, 41(4), 353-360.
4. Singh N.K., Nephroprotection in diabetes mellitus, *Clin Exp Hypertens*. 1999, 21(1-2), 85-94.
5. Mehta A.A. *et al.*, Effect of nifedipine and enalapril on insulin-induced glucose disposal in spontaneous hypertensive and diabetic rats, *Clin Exp Hypertens*. 1999, 21(1-2), 51-59.
6. Morugova T.V. *et al.*, The effect of antihypertensive preparations on carbohydrate metabolism in intact rats and in alloxan diabetes, *Eksp Klin Farmakol*. 1998, 61(3), 46-49.
7. Parulekar A.A. *et al.*, Effect of chronic treatment with spirapril on biochemical parameters in streptozotocin-diabetic and spontaneously hypertensive rats, *Indian J Exp Biol.*, 1997 35(11), 1182-1186.
8. Rosenthal T. *et al.*, Effects of enalapril, losartan, and verapamil on blood pressure and glucose metabolism in the Cohen-Rosenthal diabetic hypertensive rat, *Hypertension*. 1997, 29(6), 1260-1264.
9. Sato T. *et al.*, Effect of antihypertensive treatment with alacepril on insulin resistance in diabetic spontaneously hypertensive rats, *Metabolism*. 1996, 45(4), 457-462.

10. Sechi L.A. *et al.*, Effects of angiotensin II on insulin receptor binding and mRNA levels in normal and diabetic rats, *Diabetologia*. 1997, 40(7), 770-777.
11. Striffler J.S. *et al.*, Long-term effects of perindopril on metabolic parameters and the heart in the spontaneously hypertensive/NIH-corpulent rat with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension, *Metabolism*. 1998, 47(10), 1199-1204.
12. Tang Z. *et al.*, Effects of antihypertensive drugs or glycemic control on antioxidant enzyme activities in spontaneously hypertensive rats with diabetes, *Nephron*. 1997, 76(3), 323-330.
13. Yoshikawa H., Renal angiotensin converting enzyme (ACE) expression in diabetic rats: the effect of ACE inhibitors, *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 1999, 41(5), 486-92.

NOUTATE

AJUSTAREA TRATAMENTULUI ANTIDIABETIC IN CORTICOTERAPIE

Riscurile corticoterapiei la pacienţii diabetici, mergând până la comă ceto-acidozică sau osmolară impun stabilirea unei atitudini riguroase. În mod paradoxal însă nu există reguli clar stabilite de terapie, la diabeticul de tip I, la acesta corticoterapia fiind frecvent recuzată. Totuşi, în pofida gravităţii potenţiale, orice diabetic ar trebui să beneficieze de corticoterapie atunci când aceasta este indicată. Efectul hiperglicemiant şi durata sa depinde de tipul de corticoid utilizat: cele mai importante sunt induse de prednison şi prednisolon, urmaţi de hidrocortizon, crotizon şi corticosteron, cele mai mici efecte avându-le deflazocortul, preparat care nu este încă disponibil în toate ţările. Prednisonul are un efect hiperglicemiant de 4 ori mai mare ca al hidrocortizonului şi de 30 ori mai mare decât dexametazona. Un alt element important este reversibilitatea efectului hiperglicemiant, ceea ce impune, în cazul terapiei discontinue, stabilirea a două protocale de ajustare a terapiei (pentru ziua cu şi ziua fără corticoid). Efectul hiperglicemiant depinde şi de semiviaţa preparatului, şi în special de semiviaţa biologică (durata de inhibare a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene), capacitatea de legare de proteina transportoare (transcortina), ca şi de calea de administrare. Profilul glicemic sub corticoterapie este caracteristic: glicemiile à jeun şi la ora 11 nu diferă de cele obţinute în afara tratamentului, în timp ce glicemia postprandială de la ora 15 şi cea preprandială de la ora 18 sunt semnificativ mai crescute. Cunoaşterea acestor detalii face posibilă stabilirea unei atitudini terapeutice care să permită diminuarea riscurilor corticoterapiei. Pentru diabeticii insulinotrataţi se preferă scheme cuprinzând 3 doze, conţinând şi insulină rapidă, de preferinţă înainte de fiecare masă. O schemă care permite evitarea hiperglicemiei de la sfârşitul după-amiezii ar cuprinde insulină mixtă (rapidă + intermediară) dimineaţa şi seara şi o priză de insulină rapidă la prânz. Pentru diabeticii de tip 2, dacă glicemia à jeun rămâne sub 2 g/L iar cele preprandiale sub 1,4 g/L tratamentul poate fi în continuare cu antidiabetice orale. Dacă glicemia à jeun creşte peste 2 g/L insulino-terapia devine indispensabilă, cu o schemă similară celei descrise la diabetul tip 1. Dacă glicemiile preprandiale sunt superioare valorii de 1,4 g/L, în cazul unei cure scurte de corticoterapie tratamentul antidiabetic poate rămâne oral, dar în cazul unei cure prelungite insulinoterapia se impune. Obiectivele glicemice vor fi adaptate în funcţie de vârsta pacientului, de severitatea complicaţiilor diabetului şi de durata corticoterapiei. În general glicemiile preprandaile nu trebuie să depăşească 2 g/L. Controlul riguros al glicemiilor este desigur necesar pentru anticiparea şi tratarea promptă a dezechilibrelor glicemice. (Jannot-Lamote M.F., Raccah D., *Rev Franc Endocrinol Clin*, 1999, 40, 583-590)

Carmen Vulpoi

ESTE VÂRSTA FACTOR LIMITATIV AL CAPACITĂŢII FUNCŢIONALE ŞI PERFORMANŢEI CARDIACE LA PACIENŢII CU INFARCT MIOCARDIC CRONIC ?

Magda Mitu*, F. Mitu,**
*Clinica a VI-a Medicală - Spitalul de Recuperare Iaşi
**Clinica a VI-a Medicală, U.M.F. „Gr.T.Popa" Iaşi

IS AGE A LIMITING FACTOR OF FUNCTIONAL CAPACITY AND CARDIAC PERFORMANCE AT PATIENTS WITH CHRONIC MYOCARDIAL INFARCTION? (Abstract). Actually the old age is not considered a contra-indication of cardiac rehabilitation, although it influences the prognosis of patients with chronic myocardial infacrction. **The objective** of the paper is the study of age as a limiting factor of the cardiac performance and exercise capacity at patients with myocardial infarction at the addmission in rehabilitation programmes. **Methods.** Among the patients addmitted in the Department of Internal Medicine of Rehabilitation Hospital of Iasi there were selected 132 with chronic myocardial infarction; they were divided into two groupes: group A of 56 patients more than 55 years old and group B of 76 under 55. There were analysed the clinical fetures (risk factors, symptoms), the cardiac performance (by echographyc study of the regional and global abnormalities of myocardial contractility) and the functional capacity (by exercise testing at the ergometric bycicle). **Results.** Both groups were similar by the point of view of the prevalence of the risk factors and location of the infarction. The ejection fraction, although smaller at the group A (45% vs 50%), did not reach the statistical significance. The exercise testing revealed a lower capacity of the group A, marked by higher levels of the cardiac rate and time-tension index at similar levels of exercise. The metabolic equivalent (MET) and VO2max were significantly lower ($p=0.001$ respectively 0.002). There can be **concluded** that the age diminishes the exercise capacity of the patints with myocardial infarction without a marked influence of the cardiac performance. The last one depends on the infarction size and the myocardial status while the lowering of the functional capacity is influenced by noncardiac factors as well. **Key words**: OLD AGE, CHRONIC MYOCARDIAL INFARCTION, CARDIAC PERFORMANCE.

În trecut, pacienţii vârstnici cu infarct miocardic cronic nu erau incluşi în programele de reabilitare fizică, nici încurajaţi să efectueze efort fizic. Această mentalitate s-a schimbat odată cu recunoaşterea tot mai aprofundată a beneficiilor recuperării şi problemelor de prevenţie secundară la categoria vârstnicilor. Boala cardiacă ischemică şi infarctul miocardic sunt tot mai frecvente la grupele de vârstă peste 60 - 65 ani, pe măsură ce îmbătrânirea populaţiei este tot mai evidentă. La această categorie, un obiectiv prioritar îl constituie menţinerea unei capacităţi fizice optime pentru a le asigura independenţa şi efectuarea activităţilor zilnice obişnuite, ceea ce duce, în ultimă instanţă, la creşterea calităţii vieţii (1, 2).

Pornind de la aceste premise, lucrarea şi-a propus studierea profilului clinic al pacienţilor vârstnici cu infarct miocardic cronic, analiza performanţei cardiace precum şi a capacităţii fizice a acestora, în scopul evidenţierii particularităţilor ce îi diferenţiază de pacienţii mai tineri cu infarct miocardic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul a cuprins 132 bolnavi cu infarct miocardic vechi (cu debut de cel puţin trei săptămâni) care au fost luaţi în evidenţa Clinicii a VI-a Medicale a Spitalului Clinic de Recuperare în vederea evaluării şi includerii în programele de reabilitare. Aceştia au fost împărţiţi în două grupe: grupul A - 56 pacienţi, cu vârsta peste 55 ani şi grupul B - 76 pacienţi sub 55 ani.

Factorii de risc cardio-vascular studiaţi sunt cei clasici: fumatul, ereditatea cardiovasculară, hipercolesterolemia peste 200 mg%, diabetul zaharat sau scăderea toleranţei la glucoză, obezitatea (definită la un indice de masă corporală - IMC - peste 30), consumul cronic de alcool, sedentarismul, stressul, tipul A de personalitate. Informaţiile referitoare la consumul cronic de alcool au fost obţinute din declaraţiile pacienţilor, fiind luat ca sugestiv un consum mediu de peste 80g alcool zilnic. Tot anamnestic s-au apreciat prezenţa sau absenţa activităţii fizice şi a stressului.

Examinarea clinică s-a focalizat pe evidenţierea simptomelor cardiace precum angina, dispneea, palpitaţiile; dispneea a fost cuantificată după clasificarea funcţională NYHA. Localizarea infarctului s-a stabilit electrocardiografic.

Studiul funcţiei cardiace s-a efectuat pe baza parametrilor clinici precum tensiunea arterială (TA), frecvenţa cardiacă (FC), calculul indicelui tensiune - timp (ITT = TAS × FC) şi prin analiza ecografică. Ecocardiografia a ajutat la evidenţierea tulburărilor regionale de contractilitate, precum şi la calculul fracţiei de ejecţie ca index global al contractilităţii miocardice.

În următoarea etapă, pacienţii au fost supuşi testării de efort la cicloergometru după protocolul clasic, în trepte succesive, de 3 minute a 25W/treaptă, până la nivel maximal sau până la apariţia simptomelor cardiace (dispnee, durere anginoasă) sau modificărilor electrocardiografice de ischemie. S-au calculat ITT şi echivalentul metabolic pe fiecare nivel de efort, echivalentul metabolic la efortul maxim (METmax) şi consumul de oxigen maxim (VO2max). Calculul s-a făcut la ambele grupe şi rezultatele au fost comparate statistic.

În urma acestui bilanţ clinic şi funcţional, pacienţii au urmat programul de antrenament fizic la sala de gimnastică, sub îndrumarea asistentei de kinetoterapie, la o intensitate a efortului de până la 70% din nivelul maxim realizat la testarea de stress. Pe parcursul şedinţelor de recuperare fizică a fost urmărită evoluţia indicatorilor clinici precum FC, TA la repaus, la nivelul maxim de efort şi în perioada de recuperare, s-au calculat MET şi VO2maxim şi s-a măsurat durata şedinţelor de antrenament. Pe măsura ameliorării condiţiei fizice a bolnavilor, aceştia puteau realiza antrenamente la niveluri progresiv crescute de efort şi pe o durată de timp prelungită. Evoluţia indicatorilor menţionaţi îi cursul activităţii fizice a fost comparată la cele două grupuri de vârstă.

Analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul programului EPI/INFOv.6. Au fost calculate mediile şi deviaţiile standard ale valorilor măsurabile, iar pentru compararea lor s-a folosit testul t Student. Pentru compararea prevalenţei unor parametri s-a utilizat testul chi pătrat.

REZULTATE

Grupul A a cuprins 56 pacienţi cu vârsta peste 55 ani, iar grupul B a inclus 76 pacienţi sub 55 ani. Această limită de vârstă a fost aleasă datorită numărului relativ redus al pacienţilor peste 60 ani care au intrat în programul de evidenţă (17 bolnavi peste 60 ani).

Analiza gradului de încărcare cu factori de risc cardio-vascular relevă prevalenţe ridicate, peste 50%, ale fumatului, antecedentelor familiale de boli cardio-vasculare, hipercolesterolemiei, consumului cronic de alcool, stressului şi tipului A de comportament. Mai puţin frecvente au prevalenţele tulburărilor de glicoreglare şi obezităţii. Între cele două grupe nu au fost diferenţe în gradul de acumulare de factori de risc (Tabelul I).

TABELUL I

Prevalenţa factorilor de risc cardiovascular la grupurile studiate

Factorii de risc cardiovascular	Grup A (>55 ani) n = 56		Grup B (<55 ani) n = 76		P
	nr.	%	nr.	nr.	
Fumat	45	80	62	82	NS
Ereditate cardiovasculară	35	62	48	63	NS
Hipercolesterolemie > 200mg%	38	68	54	71	NS
Diabet zaharat/STG	19	34	19	25	NS
Obezitate (IMC > 30)	10	18	15	20	NS
Alcoolism cronic	34	61	55	72	NS
Sedentarism	24	43	33	43	NS
Stress	44	79	57	75	NS
Tip A de personalitate	43	77	55	72	NS

Simptomele cardiace precum angina şi dispneea au fost prezente la majoritatea bolnavilor, prevalenţa lor fiind mai mare la vârstnici (86% versus 77%), diferenţa neavând însă semnificaţie statistică. Dispneea a fost găsită în proporţii similare: 64% la grupul A şi 63% la grupul B, iar cuantificarea ei conform clasificării NYHA nu arată variaţii între grupe (Tabelul II).

Localizarea infarctului a fost variată, motiv pentru care s-au grupat localizările inferioară şi posterioară pe de o parte, iar pe de altă parte anterioară şi laterală; infarctele nonQ au fost cuprinse într-o categorie aparte. Infarctele anterioare au totalizat aproximativ jumătate din total la ambele grupe de vârstă, iar cele inferioare circa o treime, restul reprezentând infarcte nonQ (Tabelul II).

TABELUL II

Aspectele clinice şi electrocardiografice ale lotului

Caracteristici clinice		Grup A (>55ani) n=56		Grup B (<55ani) n=76		P
		nr.	%	nr.	%	
Localizarea infarctului						
Inferior/posterior		18	32	28	37	NS
Anterior/lateral		30	54	36	47	
Simptome cardiace						
Fara simptome		13	23	11	14	NS
Angina, dispnee, palpitatii		43	77	65	86	
Clasa NYHA	0	20	36	28	37	
	1	6	10	11	14	
	2	25	44	33	51	NS
	3	4	7	4	8	
	4	1	3	0	0	

Indicatorii hemodinamici de repaus precum frecvenţa cardiacă (FC), tensiunea arterială (TA) şi indicele tensiune-timp (ITT) au valori apropiate (Tabelul III). Spre deosebire, aceştia, fracţia de ejecţie a ventriculului stâng, calculată ecografic, are comportament diferit. Valorile medii ale acestui parametru sunt de 45% la grupul A şi de 50% la grupul B, diferenţa având semnificaţie statistică (p=0,05). Proporţia pacienţilor cu fracţie de ejecţie normală (peste 50%) este de numai 36% la bolnavii vârstnici şi de 71% la cei sub 55 ani. Tulburările regionale ale contractilităţii mioardului au fost găsite ceva mai frecvent la vârstnicii cu infarct (61% vs 57%), dar diferenţa nu este semnificativă.

TABELUL III

Performanţa ventriculară stângă în repaus la cele două loturi

Caracteristici clinice	Grup A (>55ani) n=56	Grup B (<55ani) n=76	P
Fractia de ejectie			0,05
Media ± DS	45 ± 19	50 ± 16	
< 50 %	36 (64%)	22 (29%)	
Tulburari de kinetica	34 (61%)	43 (56%)	NS
TAS (mmHg)	133 ± 19	132 ± 19	NS
TAD (mmHg)	82 ± 13	84 ± 11	NS
FC (batai/min)	73 ± 14	77 ± 11	NS
ITT (TAS x FC)	9863 ± 2382	10181 ± 2291	NS

Testarea de stress la cicloergometru a avut drept scop demascarea ischemiei de efort sau a manifestărilor de insuficienţă ventriculară stângă, precum şi evaluarea capacităţii funcţionale. Rezultatele testării de efort au servit la încadrarea în clase de risc ischemic şi la stabilirea nivelului de efort la şedinţele de antrenament fizic. Au fost urmărite evoluţiile TA, FC, ITT la fiecare treaptă de efort; s-au calculat, la nivelul maxim, indicele tensiune-timp (ITTmax), echivalentul metabolic (METmax), precum şi consumul miocardic de oxigen (VO2max), iar valorile au fost comparate la grupele studiate.

Urmărirea evoluţiei TAS la fiecare nivel de efort arată aspecte interesante. La grupul pacienţilor tineri creşterea TAS a fost liniară, pornind de la o valoare de 132±19 mmHg în repaus şi ajungând la 190±32 mmHg la 100W. Acest nivel a fost atins de 49% din pacienţi (37/76 pacienţi). La grupul vârstnicilor, TAS de repaus a fost similară (133±19 mmHg), iar creşterea s-a produs liniar până la 75W, când a atins nivelul maxim (180±45 mmHg), pentru ca la 100W să prezinte valori mai scăzute (166±61 mmHg). Spre deosebire de grupul B, numai 20% din pacienţii grupului A au atins nivelul de 100W (11/56) (Fig. 1).

Frecvenţa cardiacă a avut o evoluţie similară. Ea a fost constant crescătoare la grupul B, dar la o valoare de repaus de 77±10/min la 144±17/min la 100W. Evoluţia ascendentă s-a remarcat şi la grupul A, de la 73±14/min în repaus la 128±22/min la 75W, pentru ca la 100W frecvenţa medie să nu mai crească, menţinându-se la 128± ±21/min. La acest nivel de efort, diferenţa dintre frecvenţele cardiace ale celor două grupe capătă semnificaţie statistică, cu p=0,01 (Fig. 2).

Consecinţă a evoluţiei FC şi TAS, ITT a avut variaţie asemănătoare, valorile grupului A fiind ceva mai scăzute ca ale grupului B. ITTmax a fost de 24540 ± 6578 la vârstnici şi de 26761 ± 7602 la pacienţii mai tineri, diferenţa nefiind semnificativă (Fig. 3).

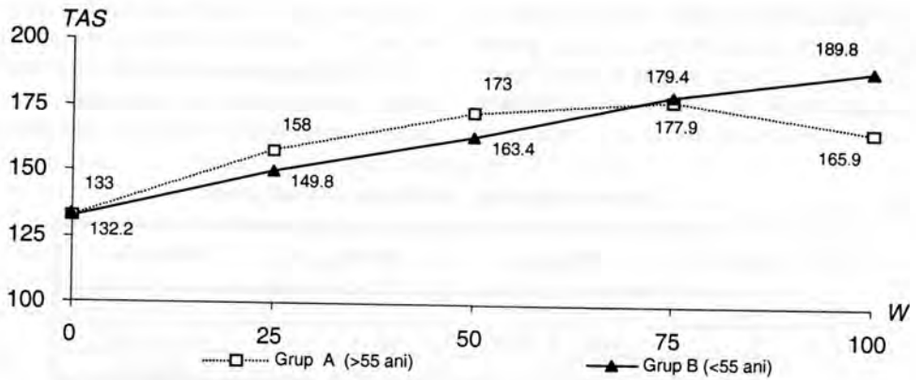


Fig. 1. Evoluţia TAS la testarea de efort la cele două grupe

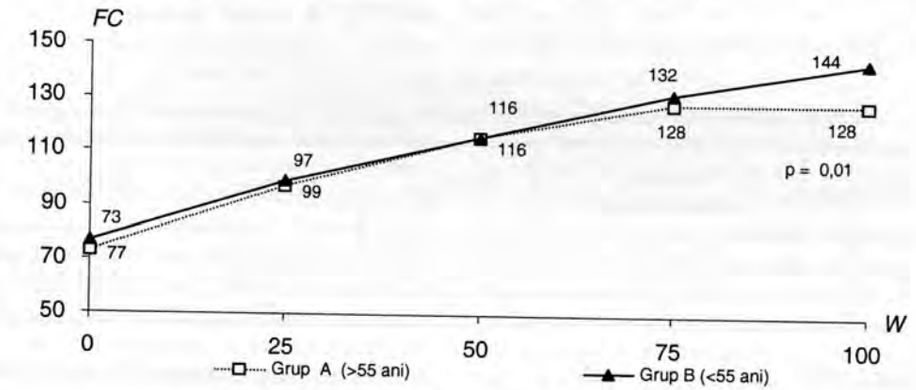


Fig. 2. Evoluţia FC la testarea de efort la cele două grupe

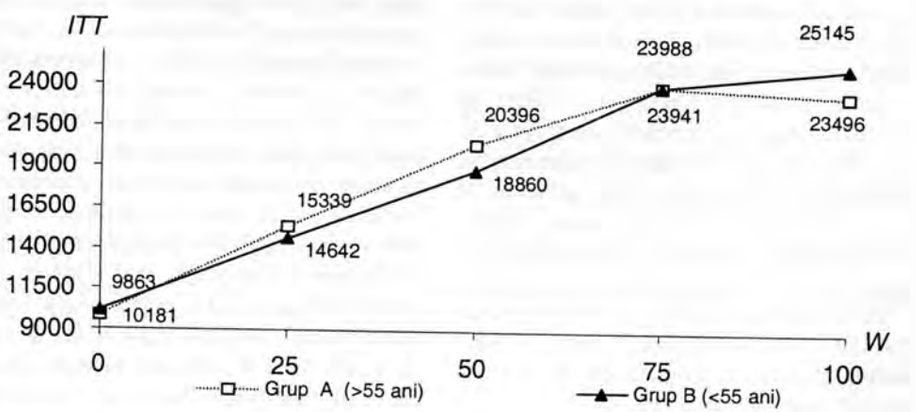


Fig. 3. Evoluţia ITT la testarea de efort la cele două grupe

Echivalentul metabolic calculat la nivelul maxim de efort (METmax) a fost la grupul A de 3,2 ± 2,3 şi la grupul B semnificativ mai mare: 4,6 ± 2,2 (p=0,001); VO2max a avut de asemenea nivele mai ridicate la grupul B (23,5±20 min) faţă de grupul A (20±11 min) dar nesemnificativă; nivelul de effort pe parcursul şedinţei a fost uşor grupul B (16,2 ± 7,6ml/kg/min) faţă de grupul A (11,2 ± 8,3 p=0,002) (Tabelul IV).

Toţi pacienţii au avut evoluţie similară în cadrul şedinţelor de antrenament. Durata medie a unei şedinţe a fost ceva mai mare la mai ridicat la tineri, fără variaţii importante (Tabelul V).

TABELUL IV

Parametrii de efort maxim la cele două grupe

Grupul	ITTmax	METmax	VO2max
A	25540 ± 6578	3,2 ± 2,3	11,2 ± 8,3
B	26761 ± 7602	4,6 ± 2,2	16,2 ± 7,6
p	NS	0,001	0,002

TABELUL V

Evoluţia indicatorilor hemodinamici în cursul şedinţelor de antrenament supravegheat

Grupul	Durata antrenamentului	ITTmax	METmax	VO2max
A	20 ± 11 sec	14447 ± 3459	2,8 ± 1,1	9,4 ± 3,7
B	24 ± 20 sec	14745 ± 2769	2,9 ± 0,8	12,3 ± 8,4
p	NS	NS	NS	NS

DISCUŢII

În perioada precoce postinfarct, în unitatea de terapie intensivă, prognosticul bolnavilor depinde de o serie de factori, dintre care cei mai importanţi sunt funcţia ventriculară stângă, mărimea infarctului, existenţa tulburărilor de conducere sau de ritm. Vârsta nu reprezintă unul din elementele principale de prognostic advers; Pasternak şi Braunwald menţionează vârsta peste 70 ani pe locul 18 în cadrul elementelor de prognostic nefavorabil postinfarct acut, după factorii hemodinamici, aritmii ventriculare şi factori de risc precum diabetul zaharat şi hipertensiunea arterială. În perioada tardivă, după 2-3 săptămâni, evaluarea prognostică nu mai include şi criteriul vârstei (3, 4).

Vârsta exercită însă o serie de efecte atât la nivelul aparatului cardio-vascular, cât şi la nivelul metabolismului, efecte de care trebuie ţint cont în iniţierea şi urmărirea reabilitării cardiace postinfarct. Debitul cardiac scade prin diminuarea contractilităţii miocardice şi a frecvenţei cardiace, are loc scăderea capacităţii vitale, a aportului de oxigen la periferie, diminuarea masei musculare. La vârstnici, mecanismele cardiace ating mai rapid limita maximă, iar mecanismele periferice deficitare accentuează dezadaptarea la efort. Deci capacitatea de efort a pacienţilor vârstnici este scăzută indiferent de prezenţa sau absenţa unui infarct miocardic. La performanţă ventriculară stângă similară, capacitatea de efort va fi mai mică la bolnavul vârstnic. Un alt factor de care trebuie ţinut cont îl reprezintă gradul de adaptare la efort înaintea instalării infarctului.

Studii recente, bazate pe tehnici de explorare neinvazivă, au arătat totuşi că nu sunt diferenţe semnificative legate de vârstă ale parametrilor hemodinamici de repaus precum debitul cardiac, frecvenţa cardiacă, volumul bătaie şi fracţia de ejecţie (3, 4). Singura modificare considerată semnificativă, între parametrii hemodinamici, este tensiunea arterială de repaus crescută, urmare a îngroşării pereţilor arteriali. În cursul efortului fizic, indicii hemodinamici suferă modificări mai evidente: scăderea VO2max, a frecvenţei cardiace, a debitului cardiac; fracţia de ejecţie creşte la efort, dar nu în aceeaşi măsură ca la tineri.

În studiul prezent, fracţia de ejecţie de repaus este mai mică la vârstnici; valoarea TA de repaus este ceva mai ridicată, dar nu semnificativ, după cum nici ceilalţi indici de repaus nu diferă. Diferenţele sunt mai mari la efort, cu atât mai accentuate cu cât nivelul efortului este mai crescut. Dacă până la 75W TA, FC şi respectiv ITT erau apropiate, la 100W valorile sunt evident mai scăzute la grupul vârstnicilor. Parametrii maximi de exerciţiu precum ITT, METmax, VO2max sunt evident diminuaţi la primul grup, trădând o capacitate de efort mai mică.

Antrenamentul fizic, efectuat la nivele mai scăzute de efort, nu mai evidenţiază diferenţe legate de vârstă, capacitatea de antrenament fiind similară, atât în privinţa intensităţii exerciţiilor, cât şi a duratei lor.

La grupurile de bolnavi studiaţi nu se poate remarca o diferenţă privitoare la încărcarea cu factori de risc cardiovascular, aceştia fiind cu prevalenţe asemănătoare.

CONCLUZII

Profilul clinic, gradul de încărcare cu factori de risc cardiovascular, precum şi localizarea infarctului sunt similare la pacienţii cu infarct miocardic.

Parametrii hemodinamici de repaus nu prezintă diferenţe legate de vârstă, cu excepţia unei performanţe ventriculare stângi uşor mai diminuată la bolnavii peste 55 ani; valorile frecvenţei cardiace şi tensiunii arteriale sunt apropiate.

Capacitatea de efort este mai redusă la vârstnicii cu infarct miocardic cronic, dar diferenţa devine mai evidenţă abia la niveluri de exerciţiu mai ridicate şi constă în diminuarea echivalentului metabolic (METmax), a consumului de oxigen (VO2max), rezultate în special din scăderea frecvenţei cardiace odată cu creşterea efortului şi mai puţin din diminuarea tensiunii arteriale.

La trepte de efort submaximal, precum cele utilizate în programele de antrenament fizic, pacienţii prezintă capacităţi similare de exerciţiu; şedinţele de antrenament nu diferă în privinţa duratei sau încărcăturii mecanice de efort. Vârsta înaintată nu constituie în sine un criteriu restrictiv de încadrare în programe de recuperare fizică.

BIBLIOGRAFIE

1. Branea I., Zdrenghea D., *Recuperarea bolnavilor cardiovasculari*, Ed. Clusium, 1995.
2. Cay E.L., Goals of rehabilitation, in *Cardiac Rehabilitation*, BMJ Publishing Group, 1995, 31-54.
3. Pasternak R.C., Braunvald E., Sobel B.E., Acute myocardial infarction, In *Heart Disease*, W.B.Saunders Comp. Edit., 1992, 1200-92.
4. Weisfeldt M.L., Lakatta E.G., Gerstenblith G., Aging and the heart, In *Heart Disease*, W.B.Saunders Comp. Edit., 1992, 1656-70.

NOUTĂŢI

HIPERALDOSTERONISMUL PRIMAR ŞI INIMA

Hiperaldosteronismul primar (HP) este cea mai frecventă formă de hipertensiune mineralocorticoidă. Subtipurile clinice comune ale HP sunt adenomul adrenocortical producător de aldosteron (APA) şi hiperaldosteronismul idiopatic (IHA) datorat hiperplaziei bilaterale. Alte două subtipuri (hiperaldosteronismul familial şi carcinomul adrenal) sunt mult mai puţin frecvente. Markeri clinici ai HP sunt următorii: hipertensiunea arterială (moderat-severă, adesea rezistentă la tratament), hipokaliemia (formele uşoare pot fi normokaliemice), scăderea activităţii reninei plasmatice (PRA) şi concentraţia crescută de aldosteron plasmatic (PAC). Măsurarea raportului PAC/PRA este considerat în prezent ca cel mai bun test pentru diagnosticul PH. Confirmarea definitivă a HP se bazează pe testele umorale specifice (fludrocortizon, perfuzie salină, postural, captopril, dexametazonă) ca şi pe procedeele morfologice (CT, RMN). IHA poate fi cu succes tratată prin terapia prelungită cu spironolactonă. Intr-un studiu recent s-a analizat relaţia dintre presiunea sanguină, influenţele hormonale, hipertofia ventriculară stângă şi reversibilitatea la pacienţii cu HP înainte şi după terapia specifică a HTA. Hipertrofia ventriculară stângă a fost mult mai severă la pacienţii cu IHA comparativ cu APA şi în ambele grupe a fost mult mai pronunţată decât în HTA esenţială. Modificările au fost mult mai importante după tratamentul chirurgical decât după terapia cu spironolactonă. HP reprezintă o formă moderat-severă de hipertensiune cu frecvente modificări structurale cardiace. (Ganguly A., *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 1828-1834, Widimsky J.jr and Widimsky J., *Europ. Cardiol.*, 1999, IV, 49).

F. Mitu

ANTRENAMENTUL FIZIC LA CORONARIENII VÂRSTNICI

In comparaţie cu anii 50, când populaţia de peste 50 de ani era de 8%, în 2000 aceasta reprezintă 13%. Este de înţeles importanţă problemei vârstnicului în prezent.
Numeroase studii au demonstrat declinul funcţiei cardiovasculare cu vârsta, declin cu atât mai important cu cât unele evenimente cardiace sunt superpozabile cu vârsta. Printre schimbările legate de vârstă în funcţia cardiovasculară, de mare importanţă sunt reducerea răspunsului receptorilor betaadrenergici care de asemenea sunt implicaţi după evenimentele coronariene. Balanţa sistemului nervos autonom, răspunsul frecvenţei cardiace pot fi favorabil influenţate de antrenamentul fizic de rezistenţă. Stahle şi colab. au arătat o îmbunătăţire a variabilităţii frecvenţei cardiace sub antrenament fizic, ducând la reducerea acestui factor de risc la coronarienii vârstnici. Indirect, se influenţează şi creşterea duratei contracţiei cardiace care apare la vârstnici. Printre schimbările secundare antrenamentului fizic la vârstnic trebuie menţionate : reducerea timpului de contracţie, a timpului tensiunii contractile de vârf şi relativa îmbunătăţire dinamică a stiffnessu-lui care poate fi scăzută la un nivel comparabil cu cea de la subiecţii tineri sedentari (toate aceste modificări putând avea un impact în ameliorarea variabilităţii frecvenţei cardiace). Stahle, Aerobic training in the elderly after a coronary event, *European Heart Journal*, 1999,20,1613-1614.

F. Mitu

FACTORI DE RISC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIL ŞI ADOLESCENT

Doina Felea*, Silvia Mătăsaru*, A.G. Dimitriu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Disciplina de Medicină Internă Ambulator Pediatrie
** Clinica I Pediatrie

RISK FACTORS IN THE CHILD AND ADOLESCENTS SYSTEMIC HYPERTENSION (Abstract): A prospective study was made on 1068 pupils, aged between 10-15 years (group I). From this group 995 pupils were examined after four to seven years (group II). Their age was between 16-19 years. The study contained: anthropometric data, blood pressure (BP) and pulse measurements, and a standard record using the epidemiologic interview method. For each pupil we determined the following familial and personal antecedence of cardiovascular disease, especially arterial hypertension; alimentary habits (salt and hydrocarbonates excess); consumption of coffee and cigarettes; physical activity; tendency to sedentariness; school or family stress; and behaviour type. Data were worked out and interpreted, using epidemiologic and statistic remake methods in Epi Info 6 program. The prevalence of genetic factors (4% in group I and 4,3% in group II), consumption of salt (38% in group I and 35 % in group II), obesity (1.5% in group and 1.4% in group II), sedentariness (4,8% in group I and 6.8% in group II), stress (9.8% in group I and 10.5% in group II), with behaviour type A (41% I group and 52% in group II) all presented almost equal values in the two groups regardless of age or BP level. The statistical study of the influence of the risk factors on BP values, using student's t test has demonstrated the contributory part of the genetic factor, the excess of sweets and stress. The deleterious effects of arterial hypertension risk factors, which can begin early in childhood demonstrate the necessity for responsible parties (family, school, doctors, etc.) to be aware of these risk factors and assist in their control. **Key words:** HYPERTENSION, RISK FACTOR, CHILD.

Este bine cunoscut că hipertensiunea arterială (HTA) nu are o cauză unică, ea este determinată de efectele combinate a numeroşi factori ca: ereditatea, dezechilibrele alimentare, excesul de sare, stressul psihic, etc. Importanţa relativă a fiecărui din aceste grupe de factori nu este stabilită cu certitudine. Cum a notat Pickering în 1968: „Ce provoacă creşterea presiunii arteriale în hipertensiunea esenţială? Noi nu o ştim exact. Totuşi nici o anomalie specifică nu a fost identificată şi personal mă îndoiesc că există una. Dar cercetând mai departe noi putem atribui un rol pe de o parte eredităţii ce influenţează tensiunea arterială la orice vârstă şi pe de altă parte mediului înconjurător ce influenţează gradul de creştere cu timpul" [citat de (8)].

Cercetarea prevalenţei factorilor de risc ai HTA la copil şi adolescent şi a influenţei acestor factori de risc asupra evoluţiei tensiunii arteriale a constituit obiectivul acestui studiu.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul de tip prospectiv efectuat pe elevii din oraşul Iaşi a cuprins un screening epidemiologic în care au fost incluşi 1068 elevi (lotul I) în vârstă de 10-15 ani şi 955 elevi (lotul II) în vârstă de 16-19 ani proveniţi din

primul lot şi care au fost reexaminaţi după un interval de 4-7 ani de la primul studiu. Metodologia folosită s-a bazat pe efectuarea în şcoală de anchete complexe prin completarea unei fişe tip, folosindu-se metoda *„interviului epidemiologic"*, *înregistrarea tensiunii arteriale* (TA) şi *pulsului*. Fişa tip a cuprins: *datele generale ale elevului* (nume, prenume, vârstă, adresa), *antecedentele patologice personale* şi *heredo-colaterale*, *obiceiuri alimentare* (exces de sare, dulciuri), *activitatea fizică eventual tendinţa la sedentarism*, *stressul şcolar sau familial*, *tipul comportamental*. Prelucrarea şi interpretarea datelor s-a realizat prin metode epidemiologice şi de prelucrare statistică folosindu-se programul Epi Info 6.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Examinând tensiunea arterială sistolică (TAS) şi tensiunea arterială diastolică (TAD) la elevii din lotul I şi lotul II şi raportând valorile obţinute la valorile normale corespunzătoare vârstei sau taliei prin metoda percentilelor s-au obţinut următoarele rezultate:

Lotul I

- *valori normale ale TA* (TAN) 953 elevi (89,23%)
- *valori „cert" crescute al TA* (HTAB) 13 elevi (1,21%)
- *valori „limită" ale TA* (HTA_L) 42 elevi (3,93%)
- *valori inconstant crescute* („limită" sau „certe") 60 elevi (5,62%) din lot încadrate în categoria *HTA „halate albe"* (HTA_{HA}).

Lotul II

- *valori normale ale TA* (TAN) 800 elevi (83,76%)
- *valori „cert" crescute ale TA* (HTAB) 23 elevi (2,41%)
- *valori „limită" ale TA* (HTA_L) 52 elevi (5,44%)
- *valori crescute tranzitoriu* („limită" sau „certe") 80 elevi (8,37%) din lot încadrate în categoria *HTA „halate albe"* (HTA_{HA}).

1. PREVALENŢA FACTORILOR DE RISC

1.1. *Ereditatea*

Mulţi cercetători au adus dovezi asupra faptului că HTA are o determinare genetică. Această boală poate afecta mai mulţi membri ai aceleiaşi familii. Studiile clinice şi epidemiologice au arătat că la descendenţii acestor familii HTA apare mai frecvent şi la vârste mai tinere. Se constată în studiul efectuat (tab. I, tab. II) că prevalenţa antecedentelor heredo-colaterale cardio-vasculare are o valoare sensibil egală pentru copiii cu HTA_L (19,5%) şi pentru copiii cu HTAB (15,3%). Nu este de neglijat nici procentul de 8,3% ce caracterizează copiii cu HTA_{HA}, atrăgând atenţia asupra posibilităţii implicării factorului ereditar în evoluţia acestor copii către HTA_L sau HTAB. Tendinţa tensiunii arteriale de a depăşi valorile normale încă de la vârsta tânără ar fi un indiciu al predispoziţiei genetice. Datele din literatură confirmă influenţa eredităţii în apariţia HTA la copil. Heise şi col. [citat de (3)] au

TABELUL I

Prevalenţa antecedentelor heredo-colaterale pentru HTA lotul I

Tip HTA	cazuri	Mama	Tata	Bunici	Procent
HTA_{BA}	60	2	1	2	8%
HTA_L	42	2	2	4	19%
TAN	953	6	11	11	2,9%
HTAB	13	0	1	1	15%
Total	1068	10	15	18	4%

TABELUL II

Prevalenţa antecedentelor heredo-colaterale pentru HTA lotul II

Tip HTA	cazuri	Mama	Tata	Bunici	Procent
HTA_{BA}	80	2	2	3	8%
HTA_L	50	3	3	2	15%
TAN	800	6	5	13	3%
HTAB	23	1	0	1	8%
Total	955	12	10	19	4,3%

demonstrat că 44,8% din copii sunt hipertensivi dacă ambii părinţi suferă de hipertensiune esenţială, iar acest procent urcă la 69% dacă copilul este fată. Dacă un singur părinte este hipertensiv procentajul scade la 12,8%.

1.2. *Consumul de sare în alimentaţie*

În privinţa aportului crescut de NaCl în geneza HTA există argumente clinice, epidemiologice, terapeutice şi experimentale care susţin rolul acesteia în apariţia, menţinerea şi agravarea hipertensiunii arteriale. Prevalenţa consumului excesiv de sare în cele două loturi (tab. III, tab. IV) este aproximativ egală atât în ceea ce priveşte repartiţia pe nivele tensionale (HTA_{HA}, HTA_L, HTAB, TAN) cât şi în ceea ce priveşte vârsta pacienţilor. Se observă o uşoară creştere a prevalenţei (35,7% în lotul I şi 37% în lotul II) pentru cazurile încadrate în HTA_L. Rolul sodiului în patogenia hipertensiunii arteriale la copil este puţin cunoscut. La copil rezultatele sunt discordante. Studiile pe un număr redus de subiecţi au arătat o corelaţie slabă între nivelul TA şi consumul de sare (5). Studiul efectuat la Minneapolis pe 80 copii cu HTA a arătat că un aport de sodiu limitat la 70 mEq/zi timp de 1 an nu a modificat tensiunea arterială în manieră semnificativă (3). Sensibilitatea la sare a tensiunii arteriale este un fenotip foarte folosit pentru a caracteriza un subiect hipertensiv. Deoarece riscul de a dezvolta HTA este mai mare la persoanele cu susceptibilitate genetică, descifrarea precisă a indivizilor cu această susceptibilitate genetică ar facilita profilaxia HTA prin reducerea aportului de sare la aceştia de-a lungul întregii vieţi. Această profilaxie se impune la descendenţii din părinţi hipertensivi mai ales când predispoziţia este atât pe linie maternă cât şi paternă. La pacienţii tineri s-a constatat că conţinutul total în potasiu (K) a organismului este cu atât mai scăzut cu cât conţinutul de Na este mai mare. S-ar părea că în stadiul precoce al HTAE ar exista o anomalie subiacentă conducând la un deficit de K. Regimurile de slăbire, sărace în calorii, sărace în Na şi bogate în K (fructe, legume)

TABELUL III

Prevalenţa factorilor de risc ai HTA în lotul I

Tipul de HTA	Factori de risc					
	consum de sare	alimentaţie dezechilibrată	sedentarism	obezitate	stress	tip comportamental A
Total = 1068 elevi	317 (38%)	640 (60%)	52 (4,8%)	27 (1,5%)	102 (9,8%)	440 (41%)
TAN = 953 elevi	280 (29%)	573 (60%)	40 (4,19%)	18 (1,5%)	77 (8%)	380 (39%)
HTAB = 13 elevi	4 (30,7%)	7 (53,8%)	2 (15,38%)	2 (15%)	3 (23%)	2 (15%)
HTA_L = 42 elevi	15 (35,7%)	25 (61%)	2 (4,8%)	2 (4,8%)	10 (24,2%)	20 (48,7%)
HTA_{HA} = 60 elevi	18 (30%)	35 (57,1%)	5 (8,3%)	5 (8,3%)	12 (20%)	38 (63,3%)

TABELUL IV
Prevalenţa factorilor de risc ai HTA în lotul II

Tipul de HTA	Factori de risc					
	consum de sare	alimentaţie dezechilibrată	sedentarism	obezitate	stress	tip comportamental A
Total = 955 elevi	334 (35%)	500 (52,3%)	65 (68%)	14 (1,4%)	100 (10,5%)	497 (52%)
TAN = 800 elevi	201 (25%)	412 (51,2%)	55 (6,8%)	6 (0,73)	62 (7%)	420 (52%)
HTAB = 23 elevi	6 (27%)	12 (52,1%)	2 (8,69%)	1 (4,9%)	5 (21,5)	4 (17%)
HTA_L = 52 elevi	19 (37%)	30 (57,6%)	4 (7,69%)	2 (3,8%)	15 (28%)	25 (48%)
HTA_{HA} = 80 elevi	25 (32%)	45 (56,2%)	4 (5%)	5 (6,2%)	18 (22%)	48 (60%)

îşi dovedesc deci eficienţa şi asupra scăderii nivelului tensiunii arteriale.

1.3. *Alimentaţia dezechilibrată*
(consum exagerat de dulciuri, grăsimi)

Studiile experimentale pe animale precum şi studiile epidemiologice asupra obiceiurilor nutriţionale ale populaţiei au demonstrat că supraalimentaţia cu exces de calorii, ingestia în cantitate mare de grăsimi saturate, de dulciuri favorizând hiperlipemia, obezitatea şi diabetul zaharat intervin în apariţia şi evoluţia HTA. Consumul de vegetale, de proteine, de grăsimi polinesaturate contracarează efectele nefavorabile ale grăsimilor saturate. În studiul efectuat (tab. III, tab. IV) se constată o prevalenţă ridicată pentru consumul de dulciuri şi grăsimi: 60% pentru lotul I şi 52,3% pentru lotul II. Prevalenţa acestui factor de risc este aproape egală între elevii cu modificări ale TA şi cei sănătoşi ceea ce demonstrează că educaţia sanitară, imprimarea unui comportament alimentar corect trebuie să se adreseze la tot lotul de copii indiferent de vârstă şi de nivel a tensiunii arteriale.

1.4. *Sedentarismul*

Hipertensiunea arterială este considerată ca fiind o boală favorizată de stilul de viaţă modern dominat de insuficienţa activităţii fizice, supraalimentaţie, obezitate. Prevalenţa sedentarismului în lotul I a fost de 9,4% iar în lotul II de 6,6% (tab. III, tab. IV). Se constată valori mai mari ale prevalenţei sedentarismului în lotul I în cadrul HTA_{HA} (20%) şi HTA_L (24,2%) ceea ce atrage atenţia asupra faptului că acest factor de risc este prezent de timpuriu în viaţa copilului. Rolul exact al activităţii fizice în reglarea TA nu a fost încă stabilit (7). La preşcolari şi şcolarul mic nu s-a putut stabili până acum nici o legătură între nivelul TA şi activitatea fizică (7). Exerciţiile aerobice par să reducă tensiunea arterială la adolescenţi (6) şi au un efect benefic asupra lipidelor.

1.5. *Obezitatea*

Supragreutatea - factor de risc important al HTA a avut în lotul I o prevalenţă de 1,5% iar în lotul II o prevalenţă de 1,4% (tab. III, tab. IV). Se constată că atât în lotul I cât şi în lotul II prevalenţa supragreutăţii la copiii cu HTA_{HA} şi HTA_L este destul de ridicată (8,3% şi respectiv 4,8% în lotul I şi 6,2% şi respectiv 3,8% în lotul II) comparativ cu prevalenţa supragreutăţii la copiii normotensivi (1,5% în lotul I şi 0,73% în lotul II). Obezitatea este considerată ca unul din cei mai importanţi factori de risc ai HTA. Acest lucru este susţinut de datele obţinute de studiul Bogalusa, de studiul multicentric efectuat în 1984 de OMS, de studiul Muscatine, etc. asupra factorilor de risc ai HTA în copilărie (7). Ca şi nivelul TA, nivelul greutăţii unui individ este influenţat de vârstă, de o componentă genetică şi o componentă de mediu (4). O alimentaţie bogată în calorii va fi un factor de mediu major pentru exprimarea susceptibilităţii genetice. Corelaţia

dintre greutate şi TA este de 0,5 la vârsta de 10-15 ani şi rămâne foarte semnificativă la adultul tânăr (r=0,3-0,4) pentru a dispare în jurul vârstei de 50 ani. Studii longitudinale (4) au sugerat că aproximativ 30% din corelaţia existentă între TA la fraţi şi surori este atribuită asemănării în ceea ce priveşte greutatea.

1.6. *Stressul*

Factorii de stress fizici, emoţionali şi comportamentali pot interveni singular sau în asociere cu rezonanţă negativă asupra aparatului cardiovascular. Studiile epidemiologice, clinice, experimentale au arătat că stressul sever şi prelungit sau asocierea cu alţi factori de risc poate induce o creştere persistentă a tensiunii arteriale. S-a constatat în studiul efectuat (tab. III, tab. IV) o prevalenţă sensibil egală a stressului în cele 2 loturi. Sumând cele 2 forme de hipertensiune (HTA_{HA} şi HTA_L) la care labilitatea emoţională este caracteristică se constată o prevalenţă relativ ridicată comparativ cu celelalte categorii tensionale (HTA_{HA} 20% în lotul I şi 22% în lotul II; HTA_L 24,2% în lotul I şi 28% în lotul II). De asemeni se constată o uşoară creştere a prevalenţei stressului în lotul II pentru HTA_{HA} şi HTA_L, fapt explicabil prin perioada critică de maximă solicitare psihică şi emoţională la această vârstă (bacalaureat, admitere la facultate, frânarea de către părinţi a tendinţei spre independenţă decizională). Rolul stressului în geneza şi/sau agravarea HTA este foarte greu de apreciat având în vedere diferenţele individuale de percepere a stressului sau cele legate de însăşi definirea acestuia (6). La unele persoane stressul acut măreşte TA, dar deobicei HTA produsă este tranzitorie. Răspunsul TA la stress este foarte variat de la o persoană la alta (6). Variaţiile tranzitorii ale TA produse de stressul acut ridică problema rolului stressului repetat şi prelungit în producerea sau menţinerea HTA (6).

1.7. *Tipul comportamental*

Doi cardiologi americani din San Francisco, Meyer Friedman şi Ray H. Rosenman au încercat să răspundă la întrebarea: există un model comportamental specific al bolnavilor cardiaci? Ce îi diferenţiază pe aceştia de ceilalţi oameni. Cei doi cercetători au obţinut prin descrierea simptomelor şi trăsăturilor specifice ale cardiacilor un portret psihologic pe care l-au numit modelul comportamental de tip A. Lucrări mai recente vorbesc chiar de tipul A de personalitate. Modelul comportamental de tip A găsit în procent 41% în lotul I şi de 52% în lotul II (tab. III, tab. IV) este un complex acţional-emoţional ce se observă la persoanele ambiţioase antrenate agresiv într-o luptă activă de a obţine din ce în ce mai mult în tot mai puţin timp. Cercetările făcute de Mattheaws KA şi Angulo L (1980) şi Lundberg U (1983) au arătat că tipul A de personalitate începe să se contureze încă din preşcolaritate. Aceste descoperiri au o mare importanţă întrucât au atras atenţia că pentru a preveni apariţia unor tulburări cardiace la vârsta adultă e necesară instituirea de timpuriu a unor programe de prevenţie (1, 2).

2. ANALIZA STATISTICĂ A FACTORILOR DE RISC

Pentru a studia factorii de risc: mediul de viaţă, antecedentele heredo-colaterale cardio-vasculare, alimentaţie bogată în dulciuri, exces de sare, prezenţa obezităţii, stressului, sedentarismului, tipului comportamental A s-a folosit testul statistic Student (t) de egalitate a mediilor. S-a cercetat astfel dacă existenţa unui factor de risc produce în timp modificarea semnificativă a valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice (TAS). Studiul s-a efectuat separat pe vârste pentru a lua în consideraţie variaţia TAS după vârstă şi în acelaşi timp pentru a evidenţia dacă momentul existenţei unui factor de risc are importanţă.

În efectuarea prelucrărilor nu s-au studiat separat loturile după sex deoarece s-a presupus că factorii de risc, dacă au influenţă acţionează independent de sex.

Studiul statistic efectuat prezintă diferenţele atât în ceea ce priveşte varianţele, cât şi în ceea ce priveşte mediile. O diferenţă a varianţelor arată o mai mare împrăştiere a datelor iar o diferenţă a valorilor medii exprimă o întreagă deplasare a distribuţiei de date.

Rezultatele au fost următoarele:

- la vârsta de 10 ani mediile TAS diferă după factorul „bunici" şi „exces de dulciuri în alimentaţie"; varianţele diferă după aceiaşi factori de risc.
- la 11 ani mediile TAS diferă după „bunici", „dulciuri", „sedentarism" iar varianţele diferă după „dulciuri", „obezitate" şi „sedentarism".
- la 12 ani mediile diferă după „sedentarism", şi „stress"; varianţele diferă după „bunici".
- la 13 ani mediile diferă după „bunici" şi „tată"; varianţele diferă după „tată".
- la 14 ani mediile diferă după „stress"; varianţele diferă după „mediu", „dulciuri", „exces de sare" şi „stress".
- la 15 ani mediile diferă după „dulciuri", „exces de sare", „stress"; varianţele diferă după aceiaşi factori de risc.

Cumulând rezultatele obţinute se poate observa că pe primele locuri apar cu 3 prezenţe: „factorul ereditar" (bunici), „excesul de dulciuri" în alimentaţie, „stressul". Cu 2 prezenţe se remarcă factorul „sedentarism".

CONCLUZII

1. Având în vedere multitudinea factorilor de risc precum şi precocitatea intervenţiei lor în apariţia şi evoluţia HTA, având în vedere posibilitatea sumării efectelor lor negative încă de la vârsta copilăriei se pune problema interesării tuturor factorilor responsabili (familie, şcoală, etc.) în depistarea şi neutralizarea acestor factori de risc.

2. Promovarea sănătăţii în şcoală trebuie să atingă marile cauze ale morbidităţii şi mortalităţii precum şi preocupările imediate ale tinerilor. Ele nu trebuie să caute să reconvertească tinerii ci mai ales să-i instruiască. Promovarea sănătăţii trebuie să aibă în mijlocul învăţământului tradiţional un loc important, medicina preventivă fiind probabil activitatea medicală cea mai importantă pentru a ameliora actualmente sănătatea fizică şi psihică a populaţiei.

3. Profilaxia secundară se referă la măsurile preventive ce trebuie aplicate în stadiul de preboală, preclinic, de latenţă, adică în faza în care este semnalată acţiunea factorilor de risc. În această etapă de constituire a bolii măsurile profilactice adesea reprezentate de raţionalizarea modului de viaţă pot echilibra valorile TA. Pentru vârsta copilăriei şi adolescenţei sunt importante din acest punct de vedere examenele medicale anuale precum şi cele de bilanţ. În funcţie de rezultatul examenului clinic şi biologic copii depistaţi cu HTA „limită" şi HTA „certă" vor fi incluşi în acţiunea de dispensarizare.

BIBLIOGRAFIE

1. Amabile G., HTA et facteurs de risque, *Act. Méd. Inter. Hypertension*, 1994, 9, 382-383.
2. Drilea G., Comportamentul de tip A şi riscul unei boli cardiovasculare, *Psihologia*, 1994, 1, 24-25.
3. Dupuis Claude, *Cardiologie pediatrique*, ed. Med. Flamarion (Paris), 1990, 1-16, 265-289.
4. Jeunemaître X., Environnement, génétique et hypertension artérielle, *HTA Actualités*, 1993, 24, 3-8.
5. Krzesinski JM, Saint-Remy A, Du F. Rorive G., Red blood cell Na-Li countertransport, hypertensive heredity, and cardiovascular risk in young adults, *American Journal of Hypertension*, 1993, 6 (4 Supl.), 314-316.
6. Lang T., Facteur psychosociaux et hypertension artérielle données épidémiologiques, *HTA Actualités*, 1993, 23, 3-7.
7. Popescu V., Hipertensiunea arterială (HTA) la copil, *Pediatria*, 1993, 3, 120-126.
8. Sasaki N., Le sel et l'hypertension, *Spectrum international*, 1980, vol. 23, 4, 13-16.

ENDER NAILING VERSUS EXTERNAL FIXATION IN THE STABILIZATION OF TYPE III OPEN TIBIAL SHAFT FRACTURES

T. Cozma, O. Alexa, C. Iancu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Ortopedie-Traumatologie, Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi

ENDER NAILING VERSUS EXTERNAL FIXATION IN THE STABILIZATION OF TYPE III OPEN TIBIAL SHAFT FRACTURES (Abstract): Management of severe open tibial shaft fractures presents a difficult challenge to the orthopaedic surgeon. They are frequently associated with loss of limb, infection and high levels of morbidity. All the authors considered, now, that there are five keys to successful treatment: antibiotic therapy, radical debridement and pulsed lavage irrigation, stabilization of fracture with minimal further devascularization, early soft tissue coverage and early bone-grafting. It rests, also, a number of controversies in the management of open tibial fractures, not least of which is the method of fracture stabilization: the choice between intramedullary nailing and external skeletal fixation, the use of reamed or unreamed nails. **Material and methods**. Fifty-seven patients with 62 open fractures of the tibial shaft type IIIA,B and C (Gustilo) were treated between 1.01.1994 and 31.12.1998 in the Department of Orthopaedic Surgery of the Emergency Hospital, Iasi, Romania. There were 29 cases type IIIA fractures, 26 cases type IIIB and 7 cases type IIIC (Mess score showed the viability of the limb). Our patients were 36 males and 21 females; their mean age was 36 years (range 17 to 70). Forty-six patients were injured in road traffic accidents and 11 in other traumatic incidents. In 33 cases the skeletal stabilization was achieved by Ender nailing under general or regional anesthesia. In 15 cases we used a bilateral uniplanar external fixator (Burghele) and 14 fractures were stabilized with an Ilizarov external fixator. We note a secondary amputation after the failure of the revascularization of the limb in a type IIIC fracture. **Results**. All fractures united; the mean time to union was 30.2 weeks - in the external fixation group and 26.4 weeks - in the Ender nailing group. Malunions occured slightly more frequently in the external fixation group that in the Ender nailing group (15,7% versus 5,8%). We noted - also - more secondary procedures required in the external fixation group. The infection rate was 3 of 33 (9.1%) in the Ender nailing group compared to 4 deep (13.8%) and 8 pin-tract infection (27.6%) in the external fixation group. **Conclusions**. Our study suggests that Ender nailing has several advantages over external fixation in the management of severe open tibial shafts fractures. Based on these results, over the last years, in our Department we use mainly the Ender nailing technique, as we consider it a better approach for these type of lesions. **Key-words**: OPEN FRACTURE, EXTERNAL FIXATION, ENDER NAILING.

Management of severe open tibial shaft fractures presents a difficult challenge to the orthopaedic surgeon. They are frequently associated with loss of limb, infection and high levels of morbidity. A variety of factors contribute to the difficulties in achieving a successful union avoiding infection. These factors include compromised vascular supply at the fracture site, marginal skin coverage and wound contamination.

All the authors considered, now, that there are five keys to successful treatment :

antibiotic therapy, radical debridement and pulsed lavage irrigation, stabilization of fracture with minimal further devascularization, early soft tissue coverage and early bone-grafting (3, 7, 8).

It rests, also, a number of controversies in the management of open tibial fractures, not least of which is the method of fracture stabilization: the choice between intramedullary nailing and external skeletal fixation, the use of reamed or unreamed nails (4).

Intramedullary nails inserted after reaming provide excellent fracture stability and unimpeded wound access; however, studies published in the 1970's and 1980's demonstrated an unacceptably high incidence of infection (13,6-33 %) - one explanation is the damage to the endosteal blood supply caused by reaming - and the risk of microembolism. Several recent series of reamed nailing in open tibial fractures (1, 5) have reported overall infection rates of 7% if proper technique (i.e. aggressive debridement) is adhered to and very early (48-72 h) flap cover is undertaken . Also, the article by Reichert et al. (6) showing periosteal stimulation after reaming may actually suggest that reaming is beneficial for fracture healing.

During the 1980's external fixation was widely considered to be the preferred treatment for types II and III open tibial fractures; however, pin tract infections are common, bone grafting is often necessary to achieve union, fixators are poorly tolerated by some patients and malunions are relatively frequent (9). For these reasons, many surgeons considered now the nails that could be inserted without reaming the treatment of choice for the open tibial fractures. Ender nais are also nails that could be inserted without reaming ; based on the principle "use function to get healing" this elastic osteosynthesis follow to obtain a biological consolidation (2).

Because the type I and II (Gustilo) open fractures have aproximatively the same indications of stabilization and prognosis as the closed fractures, in this paper we study only the results obtained in the treatment of type III open tibial shaft fractures that we call "severe open tibial shaft fractures".

MATERIAL AND METHODS

Fifty-seven patients with 62 open fractures of the tibial shaft type IIIA,B and C (Gustilo) were treated between 1.01.1994 and 31.12.1998 in the Department of Orthopaedic Surgery of the Emergency Hospital, Iasi, Romania. There were 29 cases type IIIA fractures, 26 cases type IIIB and 7 cases type IIIC (Mess score showed the viability of the limb). Our patients were 36 males and 21 females (five patients with billateral injuries) ; their mean age was 36 years (range 17 to 70). Forty-six patients were injured in road traffic accidents and 11 in other traumatic incidents.

Operation was performed as an emergency in all cases. The antibiotic therapy was begun in the emergency room: the patient receive cephalosporin as well as an aminoglycoside and penicillin (in farm injuries). Immediate wound debridement and copious irrigation was performed and - when it was necessary - was repeated at 24-48-72 hours.

In 33 cases the skeletal stabilization was achieved by Ender nailing under general or regional anesthesia. Injuries within 7,5 cm of either the knee or ankle joint were not nailed. We used a 3,5mm or 4mm Ender pins; a fracture table with the foot strapped to the foot plate was used for traction. Usually two Ender pins was inserted, one from the medial and one from the lateral side. In fractures with single cortex cominution, with a large butterfly fragment or comminution involving more than a third of the circumference of the cortex, it was helpful to direct the convexity of a third nail toward the comminuted side to decrease or neutralize bending tendencies at the fracture site (fig. 1). When rotary as well as angulatory control was achieved (18 cases) the patient was allowed crutch walking with touch-down weight bearing as soon as tolerated. If the fixation achieved was not thought to be secure, support in a short leg or long leg brace or cast was required for 4-6 weeks (fig. 2).

Fig. 1. (A) Type III B (Gustilo) segmental open fracture of the tibial shaft; (B) - after initial debridement, irrigation, fixation with 3 Ender nails and coverage with local flap and split-thickness skin graft; (C) - early callus is present at 3 months; (D) - at 4 and 1/2 months.

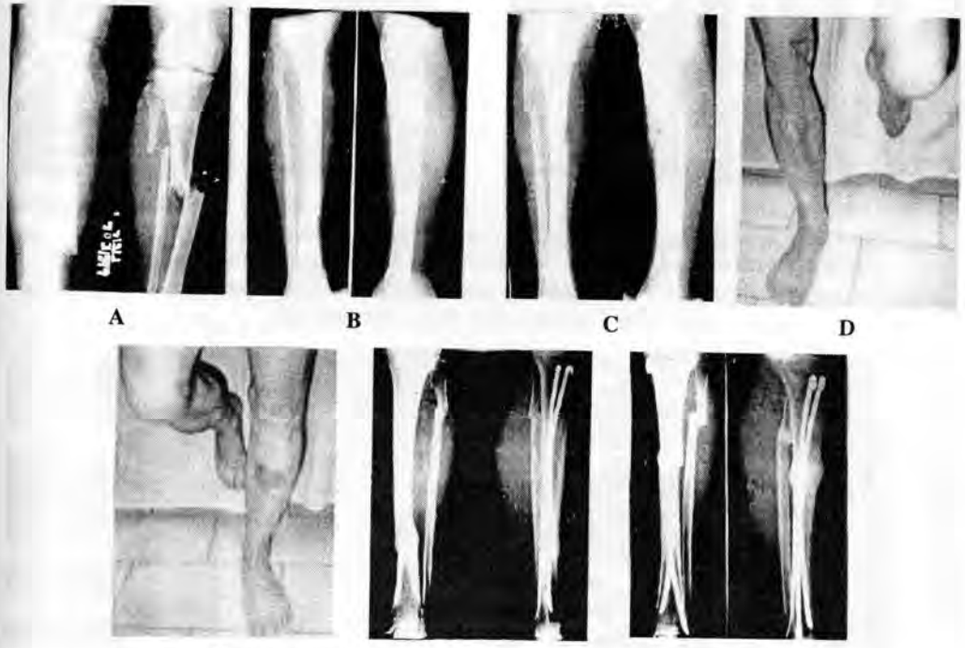


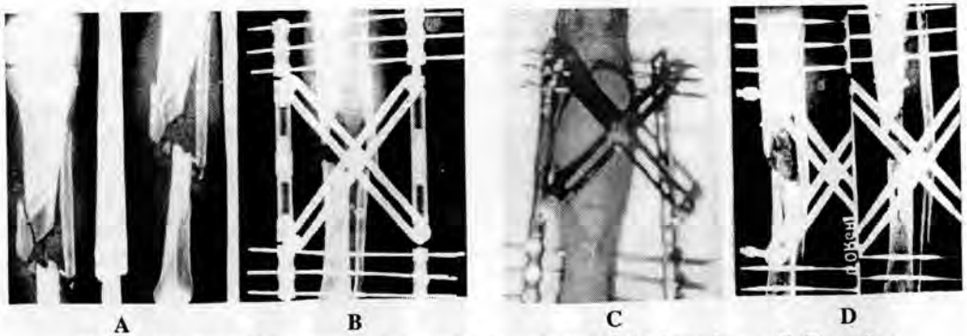
Fig. 2. (A) Type III B bilateral open fractures of tibia and fibula; after treatment with debridement, irrigation, fixation with Ender nails - right limb (B) and left limb (C) - and coverage with local flaps and split-thickness skin grafts; (D), (E) - full weight bearing at 3 months; healed fractures with nails in place - right limb (F) and left limb (G).

In 15 cases we used a bilateral uniplanar external fixator (Burghele) and 14 fractures were stabilized with an Ilizarov external fixator (fig. 3). Active and passive ankle and knee movements were started within 24 hours and the patients were ambulatory with crutches in three to four days. Partial weight-bearing was permitted from the beginning; the load was gradually increased and full weight-bearing was allowed as soon as it was tolerated. At the first radiographic indication of periosteal callus formation, the external fixator was dynamised; the fixator was removed when complete bone healing had been achieved (fig. 4).

The coverage and closure of the wound was achieved in emergency or at 3-5 days by delayed primary closure, using mesh skin grafts or coverage with a flap (fasciocutaneous, transposed muscle pedicle, free microvascular muscle flap).

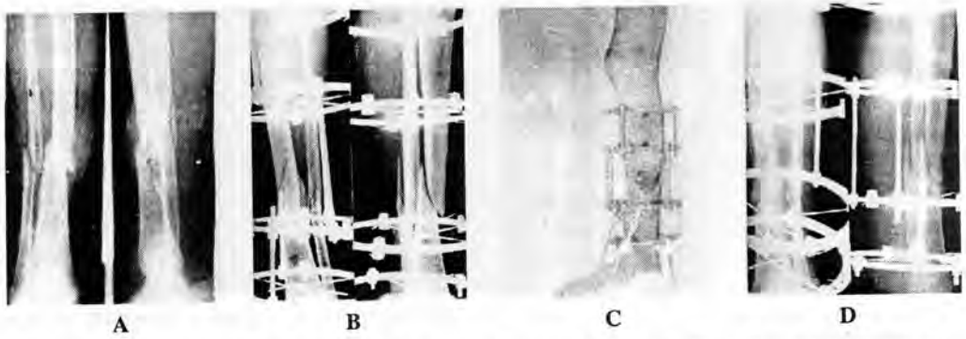
In selected cases (10 in the external fixation group and 6 in the intramedullary nailing group) bone grafting from the iliac crest was carried out at 6-8 weeks after injury.

We note a secondary amputation after the failure of the revascularization of the limb in a type IIIC fracture.



A B C D

Fig. 3. (A) Type III B open fractures of tibia and fibula with bone loss; (B,C) – after radical debridement and irrigation, and after reduction, a bilateral uniplanar external fixator (Burghele) was applied; coverage was achieved with a microvascularized flap; (D) – at 3 months, after early bone grafting.



A B C D

Fig. 4. (A) Type III B open fractures of tibial and fibular shafts; (B, C) – after debridement and irrigation, reduction and fixation was obtained with an Ilizarov fixator; soft tissue wounds were closed with local flap and split-thickness skin graft; (D) – early callus is present at 3 months.

RESULTS

Finally, all fractures united; the mean time to union was 30.2 weeks – in the external fixation group and 26.4 weeks – in the Ender nailing group. The mean time to union for type III A fractures was 24,3 weeks – in the external fixation group and 22,6 weeks – in the Ender nailing group; in type III B fractures the average union time was 36,2 weeks – for the fractures treated with external fixation and 32,6 weeks – in the intramedullary nailing group.

Malunions occured slightly more frequently in the external fixation group that in the Ender nailing group (15,7% versus 5,8%). We noted – also – more secondary procedures required in the external fixation group. The infection rate was 3 of 33 (9.1%) in the Ender nailing group compared to 4 deep (13.8%) and 8 pin-tract infection (27.6%) in the external fixation group.

CONCLUSIONS

Our study suggests that Ender nailing has several advantages over external fixation in the management of severe open tibial shafts fractures:

- excellent rate of union and lower rate of infection;
- dynamic controlled motion at the fracture site promotes early callus formation;
- fewer complications and secondary procedures required;
- lenght, alignment, rotation usually can be maintained and good fixation are provide by the three-point fixation principle;
- the procedure is relatively easy to perform and the equipment is not expensive;
- wound management is easier and patient acceptance is higher;
- early motion, ambulation and weight-bearing are possible after this procedure;

Based on these results, over the last years, in our Department we use mainly the Ender nailing technique, as we consider it a better approach for these type of lesions.

REFERENCES

1. Court – Brown C. M., The clinical results of reamed intramedullary nailing, *Techniques in Orthop.*, 1996, 11(1), 79-85.
2. Darder – Garcia A., Darder – Prats A., Gomar – Sancho F., Nonreamed flexible locked intramedullary nailing in tibial open fractures, *Clin. Orthop.*, 1998 , 350, 97-104.
3. Gustilo R.B., Merkow R.L., Templeman D., The management of open fractures, *J. Bone Joint Surg.*, 1990, 72 – A , 299-304.
4. Holbrook J.L., Swiontkowski M.F., Sanders R., Treatment of open fractures of the tibial shaft: Ender nailing versus external fixation. A randomized prospective comparison, *J. Bone Joint Surg.*, 1989 , 71 – A, 1231-1238.
5. Keating J.F., O'Brien P.I., Blachut P.A., Meek R.N., Broekhuyse H.M., Reamed interlocking intramedullary nailing of open fractures of the tibia, *Clin. Orthop.*, 1997, 338, 182-191.
6. Reichert I.L.H., McCarthy I.D., Hughes S.P.F., The acute vascular response to intramedullary reaming : microsphere estimation of blood flow in the intact ovine tibia, *J. Bone Joint Surg*, 1995, 77 – B , 490-493.
7. Sanders R., Swiontkowski M., Nunley J., Spiegel P., The management of fractures with soft-tissue disruptions, *J. Bone Joint Surg.*, 1993 , 75 – A , 778-789.
8. Templeman D.C., Gulli B., Tsukayama D.T., Gustilo R.B., Update on the management of open fractures of the tibial shaft, *Clin. Orthop.*, 1998, 350, 18-25.
9. Thakur A.J., Patankar J., Open tibial fractures. Treatment by uniplanar external fixation and early bone grafting, 1991, *J. Bone Joint Surg*, 73 – B , 448-451.

NOUTĂŢI

OSTEOGENESIS IMPERFECTA - O NOUĂ OPŢIUNE TERAPEUTICĂ

Osteogenesis imperfecta este considerată o boală invalidantă prin deformaţii osoase şi fracturi ce duc la disabilitate motorie progresivă şi invalidantă. Pacienţii afectaţi rareori depăşesc vârsta copilăriei. Până în prezent nu s-a descoperit nici un tratament eficient în această boală. *Bifosfonatele*, analogi sintetici de pirofosfat, par să influenteze evoluţia bolii. Aceşti produşi inhibă resorbţia osoasă printr-un mecanism insuficient cunoscut. Pamidronatul (Aredia) se adsoarbe pe cristalele de hidroxiapatită din os şi blochează direct disoluţia acestei substanţe. *In vitro* a fost observată şi o inhibare a activităţii osteoclastelor. De peste un an, se află sub observaţie un lot de 150 de copii cu *osteogenesis imperfecta*, în cadrul reţelei spitaliceşti canadiene, conectată informaţional, Shriners Children Hospitals. Vârsta copiilor variază între 1 an şi 16 ani, toţi primind Pamidronat, în perfuzie endovenoasă, bilunar. Până în prezent, răspunsul la tratament s-a dovedit foarte încurajator. După o scădere iniţială, durerea a dispărut la majoritatea pacienţilor, iar independenţa motorie a devenit completă. Densitatea osoasă la nivelul corpilor vertebrali a crescut, toţi copiii menţinând o rata normală a creşterii. In momentul de faţă, se poate concluziona că tratamentul cu bifosfonate în aceasta boală severă, deşi nu este curativ, poate îmbunătăţii evident calitatea vieţii pacienţilor. (*Shriners Children Hospitals*, Montreal, Canada, 1999)

R. Müller

INHIBITORII TNF - UN POTENŢIAL TRATAMENT ÎN ARTRITA CRONICĂ JUVENILĂ

Artrita cronică juvenilă (ACJ) este o sinovită cronică cu etiopatogenie incertă, cu aspecte clinice polimorfe şi potenţial invalidant. Statistici americane arată că boala afectează peste 1% din populaţia infantilă a SUA. Cel mai prescris şi mai eficient drog de primă linie fiind actualmente Methotrexatul. Studii moleculare recente au demonstrat implicarea majoră a TNF (Tumor Necrosis Factor) în geneza inflamaţiei articulare. S-au dozat receptori pentru TNF, proteine solubile circulante cu durată scurtă de viaţă, ce formează complexe TNF-RTNF, probabil triggeri ai reacţiei inflamatorii. Toţi pacienţii cu ACJ au niveluri serice crescute de RTNF dozaţi prin metoda RIA. Antagoniştii TNF reprezintă o nouă clasă de molecule, *Etanercept*-ul fiind deja omologat de American Food and Drug Association, iar *Infleximab*-ul fiind în curs de omologare. Indicaţia actuală o reprezintă cazurile severe de ACJ nonresponsive la Methotrexat, dar rezultatele promiţătoare obţinute vor lărgi, probabil, aria de utilizare a noilor produşi. (*University of Alabama School of Medecine*, Decembrie, 1999)

R. Müller

GENA RASPUNZATOARE DE ULCERATIA DUODENALĂ LA COPILUL INFECTAT CU HELICOBACTER PYLORI

La adult, studiile iniţiale au demonstrat asocierea infecţiei cu Helicobacter pylori (HP) suşele cagA şi vacA cu ulceraţia peptică. La copil, această asociere nu a fost confirmată. Recent s-a identificat o zonă patogenică în genomul HP, care include pe lângă gena cagA şi gena cagE, aceasta din urmă inducând secreţia de chemokine (cum ar fi IL8) de către celulele epiteliului gazdă. Autorii au determinat prezenţa genelor flaA, cagA şi cagE prin PCR în culturile de HP recoltat de la 29 copii. Concluzia acestui studiu indică asocierea HP gena cagE cu ulceraţia duodenală la copil. In plus creşterea semnificativă a producerii de IL8 este asociată cu cagE şi nu cu cagA. IL8 este răspunzătoare de creşterea polimorfonuclearelor neutrofile în mucoasa duodenală şi acestea din urmă favorizează apariţia ulceraţiei peptice. (Day AS, Jones NL, Lynett JT et al., *J. Infect. Dis.*, 2000,181,1370-1375)

Doina Mihăilă

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ALE INFECŢIEI URLIENE

Cătălina Luca*, V. Luca*, Doina Mihalache*, Roxana Scurtu*, Cristina Creţu**
Universitatea de Medicină „Gr.T.Popa" Iasi
Facultatea de Medicină
*Clinica de Boli Infecţioase Iaşi
**Clinica de Pneumoftiziologie Iaşi

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF URLIAN INFECTION (Abstract) **Objective:** to study the incidence, clinical manifestations and treatment of urlian meningitis. **Material and method:** study of 64 patients with urlian meningitis, admitted to the Clinic of Infectious Diseases of Iaşi during 1996-1999. **Results:** The urlian meningitis had a high prevalence în 1998 (39%) most patients being males (62,5%) from the urban areas. 39,06% of cases were on the age group of 5-6 years old, 25% were in the age group 10-14 years old and 18,75% were adults patients. The clinical manifestation were dominated by headache (100%), fever (100%), vomiting (89%), photophobia (43,75%) and meningeal syndrome of contracture. The laboratory diagnosis was established by the cerebro-spinal fluid exam, together with the periferic blood exam. The treatment was in all the cases with pathogenics (corticotherapy) and sympthomatics with a very good evolution. **Conclusions:** All the cases diagnisticated with urlian meningitis were well going, having good evolution and complete healing under sympthomatic and pathogenic theraphy. **Key words:** URLIAN MENINGITIS, PHOTOPHOBIA, CEREBROSPINAL FLUID, CORTICOTHERAPY

INTRODUCERE

Afectarea sistemului nervos central în cursul parotiditei epidemice este foarte frecventă (8-71%), meningita urliană fiind cea mai obişnuită şi în acelaşi timp fiind localizarea cea mai frecventă a acestei infecţii care însoţeşte de obicei parotidita epidemică (1, 2, 6, 11).

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentul studiu cuprinde un număr de 64 de cazuri de meningită urliană internate în Clinica de Boli Infecţioase din Iaşi în perioada 1 iunie 1996 - 1 iulie 1999, reprezentând 25,6% din totalul cazurilor de infecţie urliană spitalizate în clinică, în această perioadă.

Pe acest lot de pacienţi am realizat o analiză statistică din punct de vedere al repartiţiei cazurilor pe ani calendaristici, pe sexe, grupe de vârstă, mediul de proveniență, manifestările clinice, examenele paraclinice şi terapie.

REZULTATE

Repartiţia cazurilor pe ani calendaristici este următoarea: 1996 - 15 cazuri (23,43%), 1998 - 12 cazuri (18,75%), 1998 - 25 de cazuri (39%) şi pentru primele 6 luni ale anului 1999 - 12 cazuri (18,75%) (Tabel I)

În toate cazurile s-a înregistrat parotidită, mai rar submaxilită (70%), pancreatită (40%) şi otită (5%); rezultatele sunt asemănătoare celor existente în literatura de specialitate (3, 7, 10).

Intervalul de timp faţă de parotidita epidemică la care a apărut afectarea meningeană a variat între a 4-a şi a 7-a zi de la debutul parotiditei (41 de cazuri - 64%), urmate de cazurile apărute între a 2-a şi a 4-a zi de parotidită (10 cazuri - 15,6%) şi doar 7 cazuri în care meningita a apărut

TABEL I

Repartiţia pacienţilor din lotul studiat, pe ani calendaristici

Anul	1996	1997	1998	1999
Nr. cazuri	15	12	25	12
%	23,43	18,75	39	18,75

TABEL II

Timpul scurs de la debutul parotiditei şi instalarea meningitei urliene la lotul studiat

Instalarea meningitei faţă de parotidită (zile)	Infecţie primară	2-4	4-7	>7
Număr de cazuri	6	10	41	7
%	9,3	15,6	64	10,9

după a 7-a zi de parotidită (10,9%). Se remarcă un număr de 6 cazuri (9,3%) de meningită urliană apărută ca infecţie primară (Tabel II)

Repartiţia pe sexe şi mediul de proveniență aratã preponderenţa cazurilor la sexul masculin (40 de cazuri - 62,5%) şi a mediului de proveniență urban (37 de cazuri - 57,81%) (Tabel III)

Lotul de pacienţi luat în studiu a fost constituit din copii şi adulţi cu vârste cuprinse între 3 şi 34 de ani, iar între aceştia cele mai multe cazuri au aparţinut grupei e vârstă a copilului 5-9 ani (25 de cazuri - 39,06%), urmată de grupa de vârstă a copilului 10-14 ani (16 cazuri - 25%). S-au înregistrat 21 cazuri la adulţi, din care 9 cazuri la grupa de vârstă a adolescentului (14%) (Tabel IV)

TABEL III

Repartiţia pacienţilor pe sexe şi în funcţie de mediul de proveniență

Sex	Masculin	Feminin	Mediul de proveniență	Urban	Rural
Nr. cazuri	40	24	Nr. cazuri	37	27
%	62,5	37,5	%	57,81	42,18

TABEL IV

Repartiţia cazurilor de meningită urliană pe grupe de vârstă

Grupa de vârstă (ani)	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39
Nr. cazuri	2	25	16	9	8	4
%	31,75	39,06	25	14	12,5	6,25

Debutul bolii a fost acut aproape în toate cazurile, determinând prezentarea pacienţilor pentru internare în primele 5 zile de boală, dar au existat şi bolnavi care s-au internat după o săptămână de la apariţia primelor simptome.

Manifestările clinice de debut au fost reprezentate de: cefalee (100%), febră (100%), vărsături (57 de cazuri - 89%), repetate la jumătate dintre pacienţi, anorexie (90%), fotofobie (28 de cazuri - 43,75%) şi vertij (25%).

Semnele meningeene au fost prezente aproape în toate cazurile (63 din 64), însă manifeste moderat şi de scurtă durată: 1-3 zile la 42% dintre pacienţi, 4-7 zile la 50% dintre pacienţi şi 10 zile la 8% dintre cazurile din lotul studiat.

TABEL V

Simptomatologia clinică a meningitei urliene la pacienţii din lotul studiat

Simptome clinice	Număr de cazuri	%
Febră	64	100
Cefalee	64	100
Vărsături	57	89
Fotofobie	28	43,75
Agitaţie	17	26,56
Contractură meningeană	64	100
Redoarea cefei	60	93,75
Kernig I	58	90,62
Kernig II	49	76,56
Brudzinscki al cefei	30	46,87
Brudzinscki colateral	21	32,81

TABEL VI

Modificări ale LCR la cazurile de meningită urliană studiate

Număr de elemente/mmc de LCR	Număr de cazuri	%
<100	8	12,5
101 - 300	34	53,12
301 - 500	10	15,62
>500	12	18,75

Redeoarea cefei a fost prezentă în 60 de cazuri - 93,75%, semnul Kernig I la 58 de pacienţi (90,62%) şi Kernig II la 49 de cazuri (76,56), semnul Brudzinscki al cefei la 30 de pacienţi (46,87%) şi semnul Brudzinscki colateral în 21 de cazuri (32,81) (Tabel V) Aceste date colectate de la pacienţii lotului cercetat se înscriu în limitele citate în lucrările publicate în literatura medicală de specialitate (5, 8, 9).

Examenul lichidului cefalo-rahidian al cazurilor de meningită urliană studiate a arătat un lichid clar în 62 de cazuri sau slab opalescent în 2 cazuri, cu o reacţie inflamatorie sub 100 elemente/mmc în 8 cazuri (12,5%), între 101-300 elemente/mmc în 34 de cazuri (53,12%) şi între 301-500 elemente/mmc în 12 cazuri (18,75%). Doar 12 cazuri (18,75%) au prezentat pleiocitoză cu peste 500 elemente/mmc. (Tabel VI)

În sedimentul lichidului cefalo-rahidian au predominat în toate cazurile limfocitele (peste 80%), iar chimismul lichidului nu a fost modificat în unele cazuri, cu excepţia a 36 de cazuri (56,25%), în care valorile albuminorahiei au depăşit 0,5 g/l; pentru două cazuri valorile nu au fost determinate.

Tratamentul meningitei urliene a fost exclusiv simptomatic şi patogenic (4). Terapia patogenică a vizat cazurile mai severe, în număr de 7, care prezentau pleiocitoză importantă; s-a administrat corticoterapie orală sistemică cu Prednison în doze de 1 mg/kgc/zi cu o durată de 5 zile.

Toate cazurile au primit perfuzii cu antiedematoase cerebrale de tipul: Manitol 20% şi ser glucozat 10%; pentru combaterea cefaleei s-au administrat antalgice şi antiinflamatorii nesteroidiene de tipul Fenilbutazonă, Indometacin, acid acetil salicilic, precum şi puncţie rahidiană cu rol decompresiv. Un alt obiectiv al terapiei simptomatice l-a constituit combaterea stării de agitaţie cu Diazepam sau Fenobarbital şi

combaterea vărsăturilor cu antiemetice. Pacienţii au mai beneficiat şi de vitaminoterapie cu vitamine din grupul B.

Evoluţia a fost benignă în toate cazurile, febra cedând după aproximativ 3-4 zile, iar sindromul meningean a cedat în medie după aproximativ 4 zile de tratament. Normalizarea parametrilor LCR s-a produs în 43 de cazuri (61,18%) în mai puţin de 8 zile, iar în două cazuri în peste 10 zile. În restul cazurilor lichidul cefalo-rahidian nu a mai fost monitorizat prin repetarea punctiei, fapt justificat de evoluţia clinică excelentă.

CONCLUZII

1. În perioada 1 ianuarie 1996 - 1 iulie 1999 în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi au fost internaţi 250 de pacienţi cu infecţie urliană, din care 64 de cazuri prezentau afectare meningeană, reprezentând 25,6% din totalul cazurilor spitalizate.
2. Cazurilor de meningită urliană le-au fost asociate parotidită epidemică în toate cazurile, submaxilită în 70% din cazuri, pancreatită la 40% dintre pacienţi şi otită la 5% din cazuri.
3. Se remarcă preponderenţa cazurilor de meningită urliană apărută între zilele a 4-a şi a 7-a de parotidită (64%), precum şi cele 6 cazuri (9,1%) în care meningita a fost infecţia primară.
4. Cele mai multe cazuri s-au înregistrat la sexul masculin - 40 de cazuri (62,5%), provenind în majoritatea lor din mediul urban (37 de cazuri - 57,81%). În ceea ce priveşte criteriul de vârstă, cele mai multe cazuri s-au înregistrat la copilul de 5-9 ani (39,1%) şi 10-14 ani (25%).
5. Tratamentul meningitelor urliene s-a realizat în exclusivitate cu medicaţie patogenică şi simptomatică, iar evoluţia a fost benignă în toate cazurile, cu vindecare completă şi fără complicaţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Bastin R., Bornand J.E. Meningites virale, *Rev.Prat.*, 1989, 20: 2765
2. Begue P., Laplane R. Meningites virales, *Rev.Prat.*, 1991, 11: 619
3. Drăgan I.M., *Actualităţi în boli infecţioase*, Ed. Viaţa Medicală Românească, 1998
4. Leinikki P.O., *Mumps*. În: Zuckerman Bonatvala, Pattison, eds.: *Principles and practice of clinical virology*, New York, J. Wiley ed., 1987: 355-370
5. Mammette A., *Virologie Medicale*, 14 edition, 1992: 284-292
6. Marinescu G., Oreionul văzut ca neurocrinită epidemică. *Bacteriologia*, Bucureşti, 1986: 31-51
7. Radl H., Die Bedeutung der Munps Meningitis, *Dtsch. Med. Wschr.*, 1993, 32: 1599
8. Taindec C., Predescu I. *Infecţii acute ale SNC*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1988: 162
9. Vâţă A., Brauner E. et al. *Meningoencefalita urliană*. Consideraţii asupra a două cazuri. Com. USSM Iaşi, secţia Patol. Infecţ. 1988
10. Voiculescu Gh.M., *Boli infecţioase*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990: 204-213
11. Walinski J.S., Voxham M.N., *Mumps* virus în: *Virology*, 2nd ed., editată de B.N. Fields şi D.M. Knipe, Raven Press, New York, 1990: 969-1011

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

ACŢIUNEA LUTEOLITICĂ A ANALOGILOR PROSTAGLANDINEI $F_2\alpha$ LA OVARUL DE COBAI

Anca Indrei*, Carmen Zamfir, L.L. Indrei***, Gr. Mihalache*, D. Păduraru****, M. Nechifor*******

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
* Disciplina de Anatomie şi Embriologie
*** Disciplina de Igiena Alimentaţiei
***** Disciplina de Farmacologie
Facultatea de Medicină
** Disciplina de Histologie
**** Discipina de Anatomie Topografică

THE LUTHEOLITIC ACTION OF THE ANALOGOUS OF THE PROSTAGLANDIN $F_2\alpha$ ON THE GUINEEA PIG OVARY (Abstract): The role of prostaglandin at the level of the female genital system is multiple; they are involved in ovulation, lutheolysis, contractility of the tube muscles, contraction of the gravid uterus, dilatation of the cervix. The synthetic analogous of the prostaglandin $F_2\alpha$ are utilized in a large area of treatments, for multiple purposes. The study was made on 2 lots with 10 non pregnant female guinea pig: the first lot was the witness lot and didn't receive any substance. The second lot received 100 μg/kg/day Isopropyl ester $PGF_2\alpha$. The prostaglandin analogous produces vasodilating effects on the ovary blood vessels and lutheolytic effects with the distruction of the ovarian follicles. **Key words**: PROSTAGLANDIN $F_2\alpha$, GUINEEA PIG, LUTHEOLYSIS, DISTRUCTION.

INTRODUCERE

Rolul prostaglandinelor în obstetrică şi ginecologie a fost mult studiat: ele intervin în ovulaţie, contractilitatea musculaturii uterine şi tubare, în travaliu şi contracţiile uterului gravid (3,4,6). Din acest motiv, primele studii terapeutice privind acţiunea prostaglandinelor şi a analogilor lor sintetici au fost realizate pe aparatul genital feminin (5,7). Pe lângă efectul benefic al acestor analogi prostaglandinici, ei prezintă şi multiple efecte adverse, în special în cazul aplicării unor doze mari sau la utilizarea lor la pacienţi cu defecte de metabolizare a acestor substanţe (2).

Acest studiu îşi propune să investigheze acţiunea unui analog sintetic al prostaglandinei $F_2\alpha$ (Isopropil ester $PGF_2\alpha$) asupra ovarului de cobai şi de a evidenţia efectele sale distructive, în cazul utilizării unei doze mari.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat pe două loturi formate fiecare din 10 femele de cobai negravide. Primul lot a fost lotul martor şi nu a primit nici o medicaţie. Al doilea lot a primit Isopropil ester PG $F_2\alpha$ în doză de 100 μg/kg corp/zi, în doză unică, în administrare intraperitoneală. Animalele au fost păstrate în condiţii standard de laborator şi au primit aceeaşi hrană.

Din fiecare lot s-au sacrificat animale după 7, 14 şi 28 de zile de tratament, prin secţionarea arterelor carotide. De la fiecare animal s-au recoltat ovarele, care au fost examinate macroscopic, apoi au fost colorate pentru examenul microscopic. Pentru colorarea lamelor histologice am folosit coloraţiile: hematoxilină-eozină, Szekely (hematein-eritrozină) şi PAS (acid Schiff).

Pentru interpretarea statistică a rezultatelor am utilizat testul Kruskal - Wallis, test aplicat în cazul factorilor şi sistemelor care nu au distribuţie Gaussiană.

REZULTATE

Femelele din lotul martor prezentau un aspect histologic normal al ovarului (Fig. 1).

Fig. 1. Ovar de cobai, lotul martor, coloraţie PAS (obiectiv x 10).

Femelele din lotul care a primit Isopropil ester prezentau mai multe modificări, vizibile chiar după prima săptămână de tratament.

Astfel, macroscopic, se constată o uşoară creştere de volum a ovarelor (creştere de volum simetrică) cu uşoară congestionare. Din punct de vedere microscopic am constatat o dilatare semnificativă statistic a diametrului vaselor sanghine de 120 % la 43 % din vase (100 % este lotul martor). Începe să apară o anormalitate structurală la foliculii ovarieni, care încep să fie mai dilataţi şi mai dezorganizaţi. Celulele granuloase devin uşor eozinofile (semnificaţie de luteoliză), iar unele dintre ele prezintă fragmentări ale nucleului. În unii foliculi şi ovocitul prezintă semne de degradare: în unele cazuri nucleul este plasat excentric, iar celulele granuloase nu mai respectă arhitectura normală, apărând spaţii destul de mari între aceste celule (Fig. 2).

După două săptămâni de tratament, din punct de vedere macroscopic ovarele

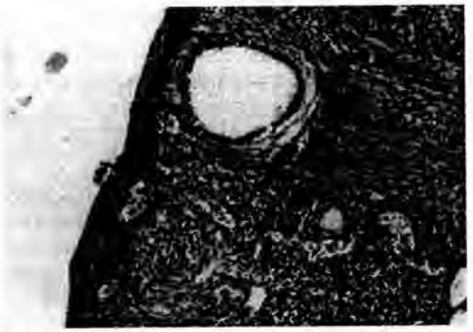


Fig. 2. Ovar de cobai din lotul de experienţă, la o săptămână de tratament, coloraţie Szekely (obiectiv x 10).

prezentau aceeaşi creştere uşoară în volum, dar cu congestie mai evidentă. De asemenea, la două săptămâni de tratament, apar primele boseluri pe suprafaţa ovarului, boseluri neregulate, cu dimensiuni variate, fără o topografie precisă. Din punct de vedere microscopic vasele prezentau o dilatare mai accentuată - diametrul prezenta o creştere de 133% la 60 % din vase. Menţionăm că această creştere a diametrului vascular s-a făcut în special pe seama creşterii distanţei dintre celulele endoteliale, care devin mai bombate. La două săptămâni de tratament se constată prezenţa primelor hematii extravazate în spaţiul interstiţial (Fig. 3). Foliculii ovarieni prezentau semne din ce în ce mai evidente de degenerare:

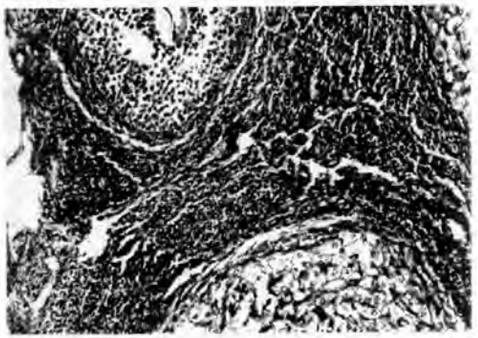


Fig. 3. Ovar de cobai din lotul de experienţă, la două săptămâni de tratament, coloraţie Szekely (obiectiv x 20).

celulele granuloase devin mai eozinofile, cu nuclei fragmentaţi. Ovocitele încep să prezinte semne din ce în ce mai evidente de degenerare cu deplasarea excentrică a nucleului sau fragmentarea sa, cu plierea membranei pellucida şi pierderea granulaţiilor intracitoplasmatice. Unii foliculi (aproximativ 15 %) încep să prezinte semne de degenerare chistică, cu distrugerea aproape completă a arhitecturii foliculare (Fig. 4).

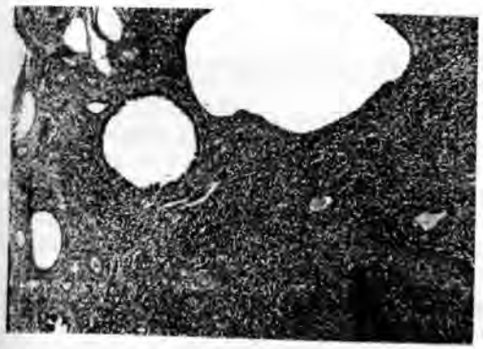


Fig. 4. Ovar de cobai din lotul de experienţă, la două săptămâni de tratament, coloraţie HE (obiectiv x 10).

La patru săptămâni de tratament, din punct de vedere macroscopic , ovarele erau mărite de volum, cu suprafaţă extrem de neregulată, boselată şi congestie evidentă. Microscopic, vasele prezentau o dilatare de 145 % la 76 % din vase, cu lărgirea clară a distanţei interendoteliale şi bombarea celulelor endoteliale, cu creşterea numărului de hematii extravazate. Ceea ce frapează la 4 săptămâni de tratament este distrugerea aproape completă (75 - 80 % a foliculilor ovarieni). Majoritatea foliculilor au fost înlocuiţi de spaţii dilatate chistic, în care se găseşte material hialin-like; aceste spaţii chistice sunt mărginite de celule aplatizate, eozinofile, PAS pozitive, unele cu nuclei fragmentaţi, altele anucleate (Fig. 5). Ovocitele din foliculi sunt aproape absente, în locul lor găsindu-se resturi ale membranei pellucida.

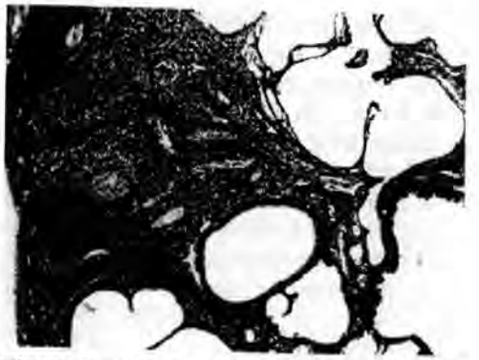


Fig. 5. Ovar de cobai din lotul de experienţă, la patru săptămâni de tratament, coloraţie Szekely (obiectiv x 10).

CONCLUZII

Analogul sintetic al prostaglandinei $F_2\alpha$ - Isopropil ester PG $F_2\alpha$, administrat în doză mare exercită o acţiune vasodilatatoare destul de puternică asupra vaselor ovariene. De asemenea, el are un efect destructiv asupra foliculilor ovarieni şi ovocitelor, cu alterarea marcată a foliculilor ovarieni şi ovocitelor (peste 70 % din foliculii ovarieni sunt distruşi).

Afectarea arhitecturii foliculare se face pe seama celulelor granuloase, care pierd nucleul sau prezintă alterări nucleare. Ovocitele deplasează nucleul excentric, care devine hipocromatic şi prezintă plicaturări ale membranei pellucida. Remarcăm faptul că efectele vasodilatatoare şi destructive creşte cu durata de tratament.

Modificările macroscopice constau în creşterea de volum a ovarelor, cu congestie marcată şi apariţia de boseluri neregulate atât din punct de vedere dimensional, cât şi topografic.

Pentru a explica aceste efect destructive am propus mai multe teorii:

- prima susţine ipoteza că aceşti analogi prostaglandinici stimulează eliberarea de radicali liberi, ipoteză susţinută de faptul că acest derivat prostaglandinic duce la modificări membranare şi citoplasmatice, în special la nivelul ovocitelor;
- a doua ipoteză este legată de faptul că aceşti analogi prostaglandinici ar putea

stimula apoptoza unor celule (1), ipoteză susţinută de faptul că se remarcă la nivelul ovarului fragmentare şi deformare a ovocitelor şi celulelor granuloase, cu deformări şi distorsionări ale membranei celulare şi condensări nucleare evidente;

- o ultimă ipoteză care merită discutată este aceea că efectele remarcate de noi ar putea fi produse de inhibarea secreţiei de progesteron; această teorie (8) ar putea explica parţial degenerarea chistică a foliculilor ovarieni.

Deşi susţinute de datele obţinute de noi, nici una din aceste ipoteze nu explică complet gama de efecte obţinute asupra ovarului de cobai. Probabil că aceste efecte atât destructive, cât şi vasodilatatoare ale Isopropil esterului $PGF_2\alpha$ rezultă din interrelaţia complexă a ipotezelor propuse de noi, dar şi din a altora necunoscute încă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ameisen JC, Programmed cell death (apoptosis) and cell survival regulation, *AIDS*, 1994, 8, 1197-1213.
2. Indrei A, Nechifor M, Mihalache Gr, Grigore M, Cocu F, Indrei LL, The influence of some prostaglandin analogous on the female rat ovary and uterine tube epithelium, *Rev Med Chir*, 1999, 103, 3 - 4, 172-176.
3. Jones GC, Wentz AC, The effect of prostaglandin $F_2\alpha$ infusion on corpus luteum function, *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 114, 393-404.
4. Lauersen NH, Investigation of prostaglandins for abortion, *Acta Obstet Gynaecol Scand*, 1989, 81, 1-36.
5. Mac Lennan A, Genital Persuasion: prostaglandins for the induction of labour, *Med J Aust*, 1991, 155, 5-7.
6. Nechifor M, Acţiuni ale PGI_2 şi TXA_2 la nivelul aparatului genital, în *Prostaciclina şi Tromboxanul - Implicaţii Biomedicale*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 88-97.
7. Nilsson S, The importance of prostaglandins in obstetrics and gynecology, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1983, 113, 7-18.
8. Rozenbaum H, La pathologie fonctionelle de l'ovaire, in *Mise a jour en Gynécol Obstét*, Ed. Vigot, Paris, 1988, 79-102.

NOUTATE

SOMNUL COPIILOR CU ENUREZIS - STUDIU POLISOMNOGRAFIC

Un grup de cercetători suedezi a încercat să evalueze relaţia dintre golirea vezicii urinare şi somnul copiilor cu enurezis. În acest scop au efectuat înregistrări polisomnografice la 25 copii, cu vârste cuprinse între 7 şi 17 ani,cu simptomatologie unică: enurezis. Pe perioada a 52 de nopţi de înregistrare au fost semnalate 37 de episoade de micţiune involuntară. Au fost comparaţi responderii (n = 7) cu nonresponderii (n = 16) la administrarea de desmopresină. Latenţa medie între începutul somnului şi golirea vezicii urinare a fost de 3 ore şi 20 minute (SD a fost de 2 ore şi 5 minute). Numărul golirilor vezicii urinare a fost 19, 7, 10, şi 1 corespunzând stadiilor de somn, respectiv, 2, 3, 4 şi perioadei de somn cu mişcări rapide ale globilor oculari. Golirea vezicii la responderii la desmopresină a survenit pe parcursul perioadei precoce sau a celei tardive a nopţii, în timp ce la nonresponderii la desmopresină, golirea vezicii urinare survine în momente dispersate pe toată perioada nopţii. În final, autorii concluzionează că evenimentul enuretic nu este un fenomen care nu caracterizează perioada de somn cu mişcări rapide ale globilor oculari, iar responderii şi nonresponderii la desmopresină îşi golesc vezica în momente diferite ale nopţii. (Nevéus T, Stenberg A, Läckgren G, et. al, *Pediatrics*, 1999, 6: 1193 - 1197)

Mihaela Munteanu

PARTICULARITĂŢI ULTRASTRUCTURALE ALE GLANDEI SUPRARENALE

Carmen Zamfir*, Anca Indrei**
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
*Facultatea de Medicină
Catedra de Histologie
**Facultatea de Medicină Stomatologică
Catedra de Anatomie

THE ULTRASTRUCTURAL PARTICULARITES OF THE ADRENAL GLAND (Abstract): The Adrenal glands can be viewed as sustaining vital processes in the human body, through two different but related components: the cortex and the medulla. It is wel krown that the close connection between the cortical cells is able not only to support the adrenal functions, but in the same time to serve the better understunding of the normal way of its hormonal production. Using the ultrastructural study of the adrenal gland, we obtain images which can provide informations about details of the cellular structure, in the eventuality that all this work will continue to improve to the point that we might be able to completely understand the complex interrelations between the structure of each cell and the function of the whole organ. **Key words:** ADRENAL GLAND, ELECTROMICROSCOPE, ULTRASTRUCTURE, CONDENSATION OF CYTOPLASMATIC AREA

Datorită importanţei cu totul deosebită pe care activitatea glandulară suprarenaliană o are la nivelul diferitelor organe din corpul uman, am considerat necesară aprofundarea studiului electronomicroscopic al acestei glande, cu scopul declarat de a obţine informaţii suplimentare care să vină în sprijinul înţelegerii interrelaţiilor extrem de complexe, care iau naştere şi se stabilesc între structura fiecărui tip celular component al zonelor majore suprarenaliene şi funcţionarea întregului organ.

MATERIAL ŞI METODĂ

După recoltarea glandelor suprarenale, urmată de fixare în glutaraldehidă şi respectiv refixare în tetraoxid de osmiu 1%, s-a practicat succesiunea etapelor de spălare, deshidratare în concentraţii crescute de alcool etilic, clarificare, impregnare urmate de incluzia fragmentelor , 48 ore la 60°C şi secţionare la ultramicrotom.

Secţiunile obţinute au fost examinate electronomicroscopic, selectând imaginile cele mai semnificative.

Datorită marii perisabilităţi glandulare, suprarenalele au fost manipulate şi tratate, luându-se toate precauţiile pentru evitarea degradării lor.

REZULTATE

Întrucât zona fasciculată are ponderea cea mai mare pe ansamblul corticosuprarenalian, am încercat mai ales evidenţierea aspectului celular al acestei zone, precum şi al celulelor situate în zona reticulată, la limita apropierii de medulosuprarenală, cât şi în imediata vecinătate a zonei fasciculata.

Celulele zonei fasciculate au dimensiuni însemnate, iar forma este aproximativ poliedrică şi prezintă toate caracteristicile unei celule direct implicată în elaborarea de steroizi, între care se remarcă elemente ale reticulului endoplasmatic neted precum şi

un număr mare de mitocondrii la care se poate observa prezenţa de creste tubulare specifice (fig.1).

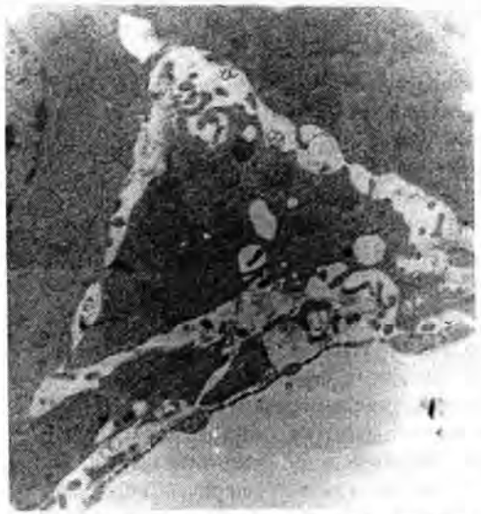


Fig. 1. Două celule separate de capilar sanguin

Densitatea mare de vacuole lipidice, care de regulă conţin precursori ai hormonilor steroizi secretaţi intracelular este extrem de evidentă (fig.2).

Fig. 2. Apariţia de vacuole lipidice intracelulare

Pe măsură ce pătrundem tot mai adânc în zona reticulată, numărul incluziilor lipidice se reduce accentuat, odată cu dimensiunile celulare. Spre deosebire de celulele zonei precedente, în zona reticulată, deşi sunt mai mici, celulele au un nucleu mai bine conturat şi numeroase mitocondrii cu aceleaşi creste tubulare (fig.3). În imediata

Fig. 3. Interelaţia celulă corticosuprarenală – capilar sinusoid

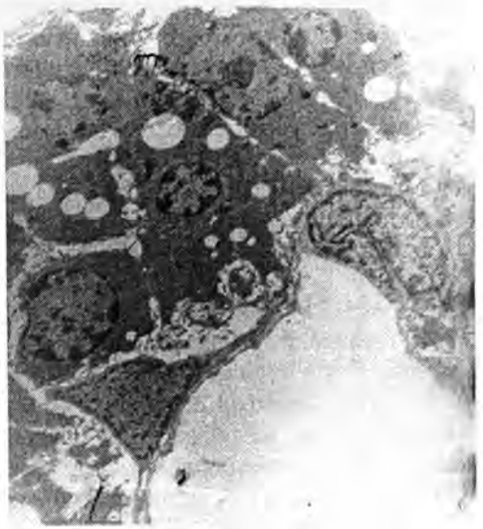


Fig. 4. Aspect intracelular al celulei reticulate

vecinătate a celulei se poate observa relaţia acesteia cu un capilar sanguin de tip sinusoid (fig.3).

Citoplasma celulei reticulate este uşor întunecată, fiind mai densă la fluxul de electroni. Uneori, în spaţiile intercelulare se pot observa dezvoltarea unor structuri de aspect microvilozitar (fig.4).

CONCLUZII

Celulele zonei reticulate au un aspect uşor mai neregulat faţă de cele din zona fasciculată, prezentând o adevărată abundenţă mitocondrială, fapt ce induce o densificare a citoplasmei sub fluxul de electroni.

Celulele zonei fasciculate au în schimb un conţinut apreciabil de vacuole lipidice care pot induce un aspect celular particular, vacuolat, un complex Golgi bine dezvoltat precum şi un nucleu mai puţin bine conturat decât cel din zona reticulată.

Aceste observaţii sugerează şi confirmă adaptarea structurii celulare respective la funcţia secretorie specifică, urmând ca evidenţierea şi a altor detalii de structură să furnizeze noi informaţii asupra aspectelor incomplet elucidate ale acestei glande endocrine.

BIBLIOGRAFIE

1. Kelly DE, Wood RL, Enders AC, *Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy*, Eighteenth Ed ; The Adrenal Glands, p.805-816.
2. Kühnel W, *Atlas de poche d'histologie*, 2e edtion française, 1997 ; Glande Surrenale, p 240-243.
3. Kondo H, Light and Electron Microscopic Immunocytochemical Study of the Localization of Actin and tubulin in In-Situ Adrenal Cromaffin Cells of Normal and Restraint - Stressed Rats ; *Experimental Brain Research Series* 16, 1987, 120-122.
4. Wilson JD, Foster WD, *Williams textbook of Endocrinology*, 8th Edition, 1992, p 489-730.
5. Yamaguchi N, Lamarche L, Brain R, Simultaneous evaluation of adrenal secretory functions of normal and acutely denervated adrenals, *American Journal of Physiology* (Pt 2) 1991 Feb.

NOUTATE

INTERACŢIUNEA DINTRE KERATINOCITE ŞI ANTICORPII ANTINUCLEARI ÎN LUPUSUL ERITEMATOS CUTANAT FOTOSENSIBIL

Bolile autoimune se caracterizează prin anticorpi circulanţi variaţi, în special anticorpi antinucleari ; de multă vreme se studiază felul în care aceşti anticorpi interacţionează cu celulele epidermice producând leziuni ale pielii. Astfel s-au realizat studii privitoare la implicarea citotoxicităţii celulare anticorp-dependente în patogeneza leziunilor pielii observate în lupusul eritematos cutanat fotosensibil Anticorpii anti-SS-A/Ro sunt cel mai adesea asociaţi cu fotosensibilitatea la pacienţii cu lupus eritematos sistemic precum şi cu variantele sale - lupusul eritematos cutanat subacut şi lupusul eritematos neonatal. Antigenele SS-A/Ro sunt prezente în nucleu şi citoplasmă şi, interesant de remarcat, radiaţiile ultraviolete (UVB) transferă aceste antigene spre suprafaţa keratinocitelor din culturi. Astfel, anticorpii anti-SS-A/Ro circulanţi se pot lega de antigene exprimate pe suprafaţa keratinocitelor iradiate cu UVB ; s-au emis ipoteze conform carora aceştia induc afectarea keratinoctelor prin mecanism umoral. Această interacţiune dintre anticorpii mai-sus menţionaţi şi keratinocitele iradiate cu UVB poate induce leziuni ale pielii prin mecanism citotoxic. (Furukawa F., *Histol Histopathol*, 1999, Apr., 14(2), 627-33)

Lelia Tocan

NOUTĂŢI

MOARTEA CELULARĂ EXCITOTOXICĂ

Scăderea masei celulare neuronale odată cu vârsta este un proces condus pe două căi : apoptoză şi necroză. Pentru neuroni, necroza este considerată o moarte celulară accidentală la care neuronii nu participă activ. Apoptoza poate fi considerată un suicid, ca o reacţie atât la scăderea factorilor de creştere cât şi expunerea excesivă la aminoacizi neurotransmiţători stimulatori. Moartea celulară excitotoxică este un tip de moarte celulară caracteristic celulelor dotate cu potenţial de repaus şi de acţiune, determinată de excitarea celulară de durată sau de intensitate mare. Se produce ca urmare a stimulării suprafiziologice a unor subtipuri de receptori pentru acidul glutamic precum NMDA. Aceşti receptori ionotropi acţionează în calitate de canale de calciu ligand-dependente care, prin activare prelungită, determină creşterea intracelulară a calciului în suficientă măsură pentru a declanşa cascada de evenimente ce conduce la apoptoză. Ţintele potenţiale ale Ca^{2+} sunt kinaze, fosfataze, proteaze, fosfolipaze, NOS şi mitocondriile. Dacă până acum se considera că dereglarea homeostaziei metabolice celulare conduce la moartea prin necroză sau liză, s-a demonstrat că apoptoza este un mecanism de moarte care intervine în agresiuni care permit celulei să susţină pentru o vreme funcţiile mitocondriale şi producerea de ATP. Situaţia corespunde suprastimulării neuronale. Moartea celulară excitotoxică are deci caracterele morfologice ale apoptozei fiind o explicaţie pentru rarefacţia neuronală asociată cu diferite afecţiuni legate de procesul de senescenţă. (M. Leist şi P.Nicotera, *Experiemental Cell Research*, 1998, 239, 183-201)

Tiberiu Mustaţă

MENINGITELE ÎN ONCOLOGIA PEDIATRICĂ

Deşi se cunoaşte tabloul clinic al meningitelor bacteriene la adultul cu tumori maligne şi la copilul sănătos, trăsăturile caracteristice ale meningitelor bacteriene la copiii cu cancer nu au fost descrise anterior. Cu această menţiune, autorii au efectuat un studiu retrospectiv asupra meningitelor bacteriene şi fungice la pacienţii dintr-o secţie de oncologie pediatrică pentru a evidenţia tabloul clinic, etiologia şi evoluţia bolii. Au fost revăzute documente medicale înregistrate între anii 1981–1998 ale tuturor pacienţilor cu vârste sub 18 ani având diagnosticul de: 1. Tumoră malignă şi 2. Meningită bacteriană sau micotică. În perioada studiată s-au internat 40 astfel de cazuri. Cei mai mulţi (65%) suferiseră recent intervenţii neurochirurgicale, puncţii rahidiene. Neutropenia a fost prezentă la 30% dintre pacienţi. Simptomele cel mai des întâlnite au fost febra şi alterarea conştienţei la care se adaugă: cefalee, cervicalgii, redoarea cefei, fotofobie, crize comiţiale. Cel mai des s-au izolat *Staphylococcus aureus* şi *Streptococcus pneumoniae*. Un număr de 5 pacienţi cu neutropenie severă au decedat. Neutropenia şi crizele comiţiale prezente în timpul perioadei de stare s-au asociat pe termen lung cu sechele neurologice. Autorii au remarcat că nici un semn /simptom de încredere nu a fost prezent la toţi pacienţii, sugerând că doar suspiciunea clinică permanentă a fost esenţială pentru diagnosticul prompt al acestor meningite. Meningitele la copiii cu tumori maligne sunt asociate cu morbiditate şi mortalitate semnificative. Trăsăturile clinice şi etiologia sunt diferite de ale altor categorii de bolnavi. (Sommers L., Hawkins D.S., *J. Pediatr. Infect. Dis.*, 1999, 18, 10, 902-7)

Mihaela Grigoriu-Merchez

EVALUAREA ÎN SISTEM PRETEST-POSTTEST A UNUI PROGRAM DE INFORMARE ŞI EDUCAŢIE PE TEMA HIV/SIDA LA ADOLESCENŢI

Odetta Duma
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Sănătate Publică şi Management

PRETEST AND POSTTEST EVALUATION OF A HIV/AIDS EDUCATIONAL PROGRAM FOR ADOLESCENTS (Abstract): The increasing incidence of AIDS among young people involves the need for effective HIV/AIDS prevention programs. The evaluation of such a program, using pretest, information and posttest, was performed in a high-school of Iaşi City, on a sample of 169 pupils. They answered a semi-structured questionnaire, concerning false and real HIV ways of transmission, attitudes and preconceptions about HIV infected people and preventive knowledge. The findings of this study showed that the cognitive level increases with age (higher at 17-19 years old pupils) and the receptivity is higher at 15-16 years old pupils. **Key words**: HIV/AIDS SCHOOL EDUCATION, PRETEST-POSTTEST PROGRAM, PREVENTION, ADOLESCENTS.

În întreaga lume epidemia HIV/SIDA afectează cu precădere tinerii, calea predominantă de infectare fiind cea sexuală şi drogarea intravenoasă.

Având în vedere vulnerabilitatea adolescenţilor şi tinerilor, ca şi profundele consecinţe demografice, economice şi psihologice pe care le generează afectarea acestora, în numeroase ţări există programe speciale de prevenţie HIV/SIDA destinate lor. Faptul că tinerii reprezintă grupa de vârstă cu risc major de infectare impune necesitatea iniţierii unor acţiuni cât mai precoce de educaţie sexuală şi de prevenţie HIV/SIDA, înainte de un posibil debut al vieţii sexuale (1, 3, 4).

Adolescenţii îşi petrec timpul, cu precădere, în mediul familial şi în cel şcolar, posibilităţile de informare prin intermediul celui de-al doilea fiind mai mari şi permiţând evaluări în timp, astfel că numeroase programe destinate acestei grupe de vârstă se desfăşoară în unităţile de învăţământ (2, 5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul de faţă şi-a propus evaluarea unui program de informare şi educaţie pe tema HIV/SIDA la clasele IX-X şi XI-XII, din Liceul de Artă "Octav Băncilă", municipiul Iaşi. Motivul alegerii sale a fost determinat de profilul liceului (singurul de acest gen pe zona Moldovei), el reunind elevi din diferite judeţe şi asigurând astfel şi o selecţie aleatorie a acestora. Au fost incluşi în program elevi de ambele sexe, 117 din clasele IX-X şi 52 din clasele XI-XII. Grupele de vârstă pentru cele două categorii, au fost între 15-17 ani şi respectiv 17-19 ani.

Cercetarea s-a desfăşurat în sistem pretest-posttest, care a permis aprecierea cunoştinţelor şi atitudinilor în rândul elevilor înainte şi după program (7, 8).

Pentru evaluare s-a utilizat un chestionar de cunoştinţe şi atitudini privind HIV şi SIDA, care a cuprins întrebări cu răspuns închis şi cu răspuns deschis. Prin caracterul anonim s-a asigurat sinceritatea răspunsurilor date.

Evaluarea cunoştinţelor şi a atitudinilor s-a făcut separat pe itemi, pentru fiecare domeniu investigat. Acest tip de analiză poate evidenţia o ameliorare în rata răspunsurilor de la pretest la posttest, dar nu oferă o

imagine globală, de însumare a cunoştinţelor corecte cu cele incorecte, sau cu prejudecăţile ce pot apare la aceeaşi persoană.

În acest scop, am utilizat un indice mediu global de informare care, în esenţă, este un scor mediu realizat de toţi elevii, pentru toate cele şase grupuri de probleme expuse în chestionar. Scorul total este suma scorurilor parţiale. El rezultă din suma algebrică a răspunsurilor incorect bifate cu răspunsurile corecte. Indicele global de informare sau scorul total poate lua valori de la **-69** la **+69**. Un scor de **-69** semnifică faptul că nu a fost dat nici un răspuns corect (din cele care trebuiau bifate), ci numai răspunsuri greşite (incorect bifate). Un scor de **+69** atestă o informare foarte bună şi în plus, absenţa unor prejudecăţi în legătură cu maladia HIV/SIDA.

Pentru analiza datelor obţinute s-au utilizat metode statistice clasice şi moderne. Prelucrarea datelor s-a făcut cu ajutorul programului EPI INFO 6.

INTERPRETAREA REZULTATELOR OBŢINUTE

Analiza cunoştinţelor şi atitudinilor în relaţie cu maladia HIV/SIDA, s-a făcut comparativ pretest-posttest, pentru clasele IX-X şi XI-XII.

Clasele IX-X

Încă din etapa de evaluare preliminară, elevii au identificat corect principalele moduri şi căi de transmitere a HIV: sângele (98,29%), actul sexual fără prezervativ (97,44%), sperma (91,45%), transfuzii cu sânge neverificat (89,74%) şi de la mamă infectată la copil (86,32%). Elevii cunosc riscul datorat contactului cu sperma în cazul actului sexual neprotejat; mai puţin cunoscut este rolul posibil infectant al secreţiei vaginale (46,15%) (Fig.1).

Injectarea de heroină sau alte droguri şi utilizarea în comun a lamei de ras, au reprezentat moduri de transmitere pe care elevii le-au identificat corect în proporţii mai mici (53,85% şi respectiv 27,35%).

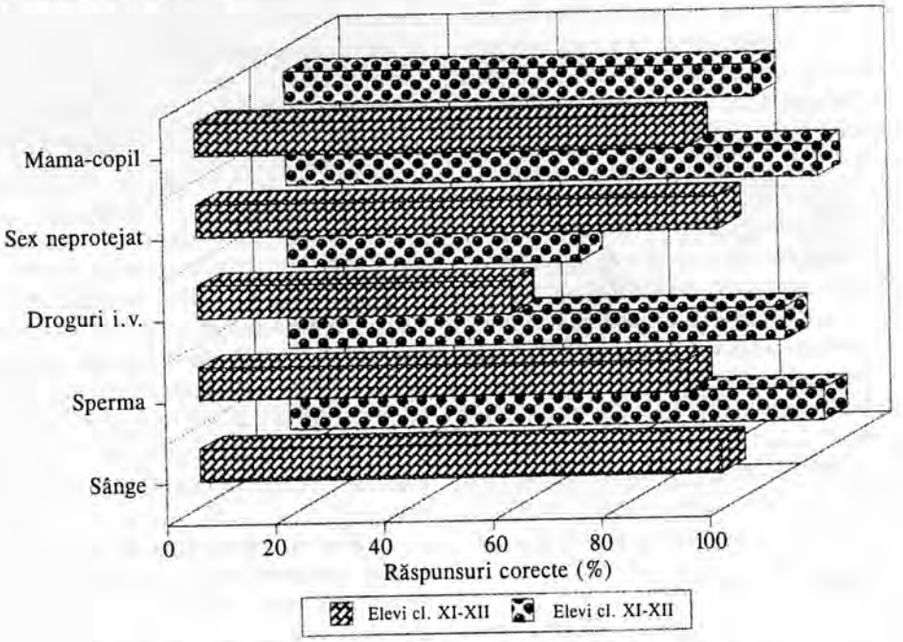


Fig. 1. Cunoştinţele elevilor privind modurile cu risc de transmitere HIV

Aplicarea testului χ^2 a permis stabilirea următoarelor tipuri de diferenţe în rata de acumulare a cunoştinţelor, de la pretest la posttest:

- nesemnificative pentru sânge şi act sexual fără prezervativ, unde de la început frecvenţa răspunsurilor corecte a fost foarte mare ($p > 0,05$);
- semnificative pentru transfuzii cu sânge neverificat, spermă, de la mama infectată la copil ($0,05 > p > 0,01$);
- foarte puternic semnificative pentru lama de ras, secreţie vaginală, injecţii cu heroină sau alte droguri, tratament injectabil şi stomatologic cu instrumentar nesteril ($p < 0,001$).

Analiza cunoştinţelor referitoare la căile fără risc de infectare arată încă din faza de pretest un nivel relativ bun, cu o proporţie a răspunsurilor corecte de peste 85% (Fig. 2). Diferenţele înregistrate la posttest faţă de pretest au evidenţiat reducerea opiniilor greşite sau a unor prejudecăţi legate de transmiterea HIV.

Scorul mediu parţial obţinut de elevi la pretest, referitor la căile de transmitere HIV a fost de 19,48 puncte, maximul posibil fiind de 30 de puncte (interval de confidenţă $IC_{95} = 19,48 \pm 12,12$). La posttest scorul mediu a fost de 24,25 puncte ($IC_{95} = 24,25 \pm 11,31$).

Investigarea cunoştinţelor de prevenţie a vizat rolul pe care-l pot avea părinţii în protejarea copiilor de infectarea cu HIV. Reducerea la strictul necesar a tratamentelor injectabile la copii şi numai la recomandarea medicului, este apreciată ca o responsabilitate a părinţilor de 23,93% din elevi. După aplicarea programului s-a înregistrat o creştere semnificativă (35,90%, $p=0,04$) dar nu şi suficientă, a răspunsurilor corecte.

Dintre măsurile efective de prevenţie accesibile oricărei persoane, s-au constatat diferenţe puternic semnificative de la pretest

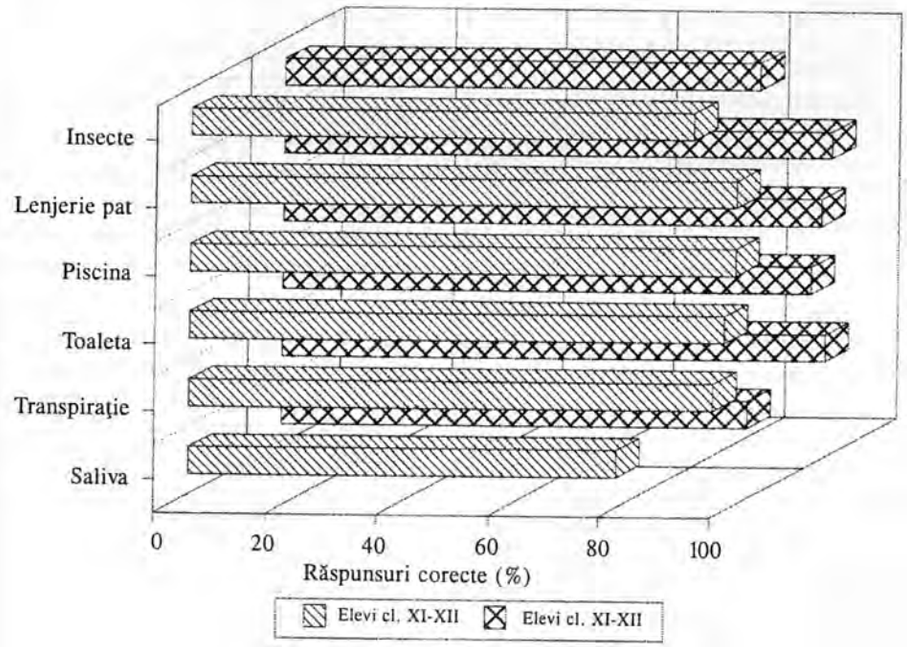


Fig. 2. Cunoştinţele elevilor privind modurile fără risc de transmitere HIV

(T1) la posttest (T2) pentru: fidelitate, abstinenţa sexuală temporară şi utilizarea prezervativului cu un partener ocazional ($p<0,01$) (Tabelul 1). În acelaşi timp, au existat rezultate paradoxale, de accentuare a unor opinii şi atitudini greşite: izolarea persoanelor seropozitive (fără valoare preventivă şi în acelaşi timp lipsită de etică) şi

TABELUL I

Cunoştinţele de prevenţie HIV/SIDA la elevii claselor IX-XII, pretest şi posttest

Prevenţia epidemiei HIV/SIDA se poate face prin:	Clasele IX-X				Clasele XI-XII			
	Răspuns corect (%)		χ^2	p	Răspuns corect (%)		χ^2	p
	T1	T2			T1	T2		
fidelitate	52,99	76,07	13,61	0,001	50	57,69	0,62	0,43
control ginecologic frecvent	49,57	46,15	0,27	0,6	57,69	78,85	5,37	0,02
metode contraceptive	29,06	32,48	0,32	0,57	75	82,69	0,92	0,33
abstinenţa sexuală temporară	25,64	53,85	19,43	0,001	13,46	38,46	8,45	0,003
prezervativ partener stabil	72,65	75,21	0,20	0,65	28,85	38,46	1,08	0,29
vaccin anti HIV/SIDA	66,67	35,90	22,17	0,001	65,38	63,46	0,04	0,83
prezervativ partener ocazional	76,92	89,74	6,92	0,008	92,31	88,46	0,44	0,50
refuz relaţii sexuale ocazionale	65,81	76,92	3,53	0,06	65,38	65,38	0	1
informare/educaţie HIV/SIDA	74,36	83,76	3,12	0,077	78,85	71,15	0,82	0,36
informare/educaţie BTS	83,76	86,32	0,30	0,58	90,38	75	4,3	0,038
izolarea bolnavilor de SIDA	22,22	5,13	14,48	0,001	80,77	96,15	6,03	0,014

vaccinarea HIV/SIDA, ştiut fiind faptul că nu dispunem încă de un asemenea vaccin eficace. Indicele cognitiv mediu calculat la pretest pentru cele 11 căi posibile de prevenţie a fost de 3,17 puncte, scorul maxim fiind de 17 puncte (IC_{95} = 2,33-4,01). La posttest nivelul mediu a crescut la 7,15 (IC_{95}=6,19-8,11), înregistrându-se şi o reducere a gradului de dispersie.

Pentru toate secţiunile din chestionar, indicele global obţinut de elevii claselor IX-X, a înregistrat o creştere de la 28,28 la pretest (IC_{95} = 26,03-30,53), la 40,94 la posttest (IC_{95} =38,78-43,10). Scorurile realizate au variat de la -12 la +54 puncte la pretest, şi de la +7 la +63 la posttest. Deplasarea scorurilor obţinute spre valori pozitive, ceea ce atestă o îmbunătăţire a cunoştinţelor, s-a însoţit şi de o reducere a indicatorilor de variabilitate: deviaţia standard DS_1=12,36 la pretest şi DS_2=11,84 la posttest; coeficientul de variaţie CV_1=43,72% la pretest şi CV_2=28,92% la posttest. Creşterea parametrilor de tendinţă centrală (medie, mediană, mod) şi reducerea celor de dispersie, oferă date indirecte asupra eficacităţii programului.

Clasele XI-XII

Nivelul de informare privind căile cu risc a fost ridicat, elevii identificând corect în proporţie de peste 90% la pretest, principalele situaţii cu risc sau lichide biologice potenţial infectante, mai puţin drogarea intravenoasă, utilizarea lamei de ras în comun şi contactul cu secreţia vaginală (Fig. 1).

Având în vedere frecventele răspunsuri corecte date de elevi la evaluarea preliminară, diferenţele înregistrate la posttest prin creşterea nivelului cognitiv au fost nesemnificative pentru majoritatea situaţiilor expuse în chestionar.

În cazul căilor prin care nu se transmite HIV, s-a realizat o identificare preliminară foarte bună (>95% răspunsuri corecte) pentru: bazinul de înot, lenjeria de pat, cada de baie şi toaleta, actul sexual cu prezervativ corect utilizat (Fig. 2).

Cea mai mare rată a răspunsurilor incorecte privind transmiterea HIV s-a înregistrat pentru salivă (23,08%) şi peria de dinţi (23,08%), ştiind că riscul de infectare prin intermediul lor este redus. Riscul există în cazul sărutului „pasional" precedat de periaj.

Creşterea nivelului de informare după aplicarea programului a fost nesemnificativă pentru 11 din cei 12 itemi ai chestionarului referitori la căile fără risc de infectare cu HIV. Singura diferenţă semnificativă înregistrată a fost pentru secreţia lacrimală, unde răspunsurile corecte au crescut de la 86,54% la 100%.

Analiza scorului mediu parţial pentru căile de transmitere HIV (reale sau false), arată o creştere de la 22,61 (IC_{95} = 21,10-24,12) la 22,84 (IC_{95} = 21,49-24,19).

Rolul părinţilor în protejarea copiilor de infectarea cu HIV prin reducerea la strictul necesar a tratamentelor injectabile, a înregistrat o creştere în rata răspunsurilor de la 19,23% - pretest la 21,15% - posttest ($p>0,05$).

Dintre mijloacele accesibile de prevenţie a maladiei HIV/SIDA, cel mai frecvent menţionate au fost informarea privind bolile cu transmitere sexuală (BTS) şi infecţia cu HIV (90,38%), şi utilizarea prezervativului cu un partener ocazional (92,31%). Pentru izolarea bolnavilor de SIDA în scop de protecţie a celorlalte persoane sănătoase au optat 19,23% din elevi. Deşi contracepţia şi controlul ginecologic nu constituie metode de prevenţie HIV/SIDA, frecventele răspunsuri incorecte date de elevi la pretest sugerează confuzie şi un nivel mediu de informare.

Ameliorarea cunoştinţelor după aplicarea programului s-a făcut în proporţii nesemnificative pentru 7 din cele 11 afirmaţii referitoare la prevenţie din chestionar (Tabelul 1). S-au înregistrat diferenţe semnificative prin creşterea numărului de răspunsuri corecte la informarea privind calea sexuală de transmitere HIV şi pentru controlul ginecologic frecvent ($0,05<p<0,01$), şi diferenţe puternic semnificative pentru abstinenţa sexuală temporară şi izolarea bolnavilor de SIDA ($p<0,01$). Indicele cognitiv mediu pentru prevenţie realizat de elevii claselor XI-XII la pretest, a fost de 5,05 (IC_{95} = 3,20-6,90) şi de 5,22 la posttest (IC_{95} = 5,22-7,88).

Indicele cognitiv mediu global realizat de elevii claselor XI-XII la chestionarul de cunoştinţe şi atitudini faţă de maladia HIV/SIDA, a fost de 34,32 la pretest (IC_{95} =30,92--37,72) şi de 37,84 la posttest (IC_{95} =34,92--40,76). Nici unul din elevi nu a realizat la pretest sau la posttest scorul maxim (69 puncte). Indicatorii de variabilitate au înregistrat o reducere la posttest faţă de pretest: DS_1=12,25; CV_1=35,69%; DS_2=10,51; CV_2=27,78%.

CONCLUZII

1. Evaluarea preliminară a cunoştinţelor despre maladia HIV/SIDA în rândul elevilor a evidenţiat un nivel global de informare care reprezintă jumătate din scorul maxim de 69 puncte. Pentru toate secţiunile din chestionar, elevii din clasele XI-XII au un nivel preliminar de cunoştinţe mai bun decât cei din clasele IX-X.

2. Ameliorarea cunoştinţelor la elevi de la pretest la posttest este mai intensă la clasele IX-X (indice mediu global pretest 28,28; posttest 40,94) comparativ cu clasele XI-XII (pretest 34,32; posttest 37,84).
3. Programul realizat a evidenţiat necesitatea consecvenţei în difuzarea de informaţii despre maladia HIV/SIDA la elevi, cele trei etape (pretest, program interactiv propriu-zis şi posttest) fiind insuficiente pentru consolidarea cunoştinţelor şi a atitudinilor pozitive. El poate constitui un model adaptabil la orice clasă gimnazială sau de liceu, cu condiţia implicării cadrelor didactice.

BIBLIOGRAFIE

1. Cruz-Grote D., Prevention of HIV infection in developing countries, *Lancet*, 1996, 348, 9034, 1071-1074.
2. Dincă I., Educaţie pentru sănătate - împreună sau separat? *Management în Sănătate*, Bucureşti, 1998, 2, 2, 8-9.
3. Gebreel A.O., Butt J., Making health messages interesting, *World Health Forum*, WHO, Geneva, 1997, 18, 1, 32-34.
4. Hurrelmann K., Promoting health in schools: the german example, *Health Prom. Int.*, 1995, 10, 2, 121-131.
5. Manuel C., Molines C., Dubuc M., San Marco J.L., AIDS talks for adolescents, *World Health Forum*, WHO, Geneva, 1998, 19, 3, 294-97.
6. Takahashi L.M., Stigmatization, HIV/AIDS and communities of color: exploring response to human service facilities, *Health and Place*, 1997, 3, 3, 187-199.
7. Tones K., Measuring success in health promotion, *Hygie*, 1992, 11, 4, 10-14.
8. Wellings K., Wadsworth A.M., Field J., Whitaker L., Field B., Provision of sex education and early sexual experience: the relation examined, *Brit.Med.J.*, 1995, 311, 417-420.

NOUTATE

EMERGENŢA TULPINILOR DE *CYTOMEGALOVIRUS* REZISTENTE LA PREPARATELE ANTIVIRALE

Fenomenul de rezistenţă a tulpinilor circulante de *Cytomegalovirus* (CMV) este frecvent raportat în prezent mai ales după perioade lungi de terapie. Studiul efectuat de Dew et al. demonstrează că prevalenţa tulpinilor rezistente la ganciclovir, la persoanele infectate HIV si tratate pentru retinită este, în prezent, de 8%. Jabs et al. raportează rezultatele obţinute printr-un studiu prospectiv, pe un lot de 122 pacienţi care, în antecedente, nu au primit tratament anti-CMV. Dupa instituirea unei terapii pe o durată de 9 luni cu ganciclovir, foscarnet si cidofovir, pentru complicaţia infecţioasă retiniană, la pacienţii HIV pozitiv s-a remarcat existenţa unei tulpini de CMV rezistentă, în proporţie de 27% (ganciclovir), 37% (foscarnet) şi 29% (citofovir). Aceste procente sunt mult crescute faţă de cele raportate până în prezent, obligând la reconsiderarea terapiei în această infecţie (*Méd. Malad. Infect.*, 1998, 24, 4)

Doina Azoicai

IMPORTANŢA STUDIULUI ANTROPOLOGIC ÎN MODIFICĂRILE MORFOLOGICE ALE SISTEMULUI STOMATOGNAT DE-A LUNGUL TIMPULUI

Gr. D. Mihalache*, Anca Indrei*, Gr. Mihalache*, Norina Forna, C. Bălteanu*****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
*Disciplina de Anatomie şi Embriologie
**Disciplina de Protetică
Facultatea de Bioinginerie Medicală
***Disciplina de Anatomie

THE IMPORTANCE OF THE ANTHROPOLOGIC STUDY IN THE STOMATOGNAT SYSTEM MORFOLOGICAL CHANGES THROUGH TIME (Abstract): **Objectives** - The possibility of a prognosis regarding the morphologic aspect of the passive component of stomatognathic apparatus was assessed through some researches on the viscerocranium aspect. **Method** - The study used 20 skulls or skull fragments, 8 were from the first century A.D., 4 from the Middle Ages and the rest of 8 were from the XX-th century. All The skulls were found on the Romanian territory. A series of measurements were made on the maxilla, mandible and on the face as a whole; the results were compared with the literature data. **Results** - The skulls discovered in the Neolithic necropolis existing on the Romanian territory are of mediterranoic type, with an antero-posterior prolonged skull and with narrow dental arches, presenting a prognathism according to the shape of the skull. After the Neolithic, the shape of the skull changes to a more rounded one and the dental arches become upsiloid. In the Middle Age, the dental arches tend to evolve from the upsiloid type to the paraboloid type. In our century, the paraboloid form of the dental arches is maintained (semiellipitic shape of the maxilla and the parabolic shape of the mandible). **Conclusions** - During the ages, the evolution of masticator apparatus was influenced mainly by the genetic factor regarding the shape and the pathology, but also, in some degree, by the dietary habits. Multiple changes have been made possible a gene crossing between individuals. Due to the genetic mixture between the local element and the migratory population, the evolution of the stomatognathic apparatus to paraboloid dental arches is explained, although upsiloid dental arches can be found. **Key words**: ANTHROPOLOGY, STOMATOGNAT SYSTEM, MORPHOLOGY, EVOLUTION

INTRODUCERE

În privinţa craniului în general, s-au făcut diverse aprecieri folosindu-se măsurătorile craniometrice. Aceste studii s-au realizat atât asupra neurocraniului cât şi asupra viscerocraniului (2). În general s-a constatat un raport foarte strâns între aspectul şi indicii neurocraniului şi cei ai viscerocraniului. Pe baza acestor măsurători s-au stabilit tipurile de cranii (1) şi s-au emis o serie de ipoteze, speculate de concepţiile rasiste. Alături de acestea s-au stabilit o serie de tipuri de craniu, în funcţie de regiunea geografică în care trăiesc indivizii. Interesant ni s-a părut să studiem evoluţia elementelor pasive în decursul secolelor, elemente aparţinând populaţiei ce a locuit pe teritoriul României.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un număr de 20 cranii sau fragmente de cranii, din care 8 cazuri

din secolul I, 4 cazuri din evul mediu şi 8 cazuri din secolul XX, pentru a se studia evoluţia potenţialului substratului osos în vederea aplicării de implante atât la nivelul mandibulei cât şi a maxilarului (3). Materialul din secolul I şi al XVII-lea ne-a fost pus la dispoziţie de Institutul de Studii Antropologice din Iaşi, iar cel din secolul XX de către Institutul de Anatomie „Ion Iancu" din Iaşi. S-au făcut măsurători la nivelul maxilarului şi mandibulei, luându-se în considerare :

- lăţimea crestei edentate - l.c.e. ;
- distanţa dintre vârful crestei edentate şi limita inferioară a sinusului maxilar (podeaua sinusului maxilar) - d (c.e.-s.m.) ;
- distanţa dintre vârful crestei edentate şi marginea bazilară a mandibulei - d (c.e.-m.b.) ;
- distanţa dintre creasta edentată şi canalul dentar inferior - d(c.e.-c.d.i.).

Aceste măsurători s-au realizat atât în zona frontală cât şi în zona laterală a maxilarelor.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În urma măsurătorilor efectuate asupra mandibulei şi maxilarului craniilor studiate, prezentăm următoarele rezultate :

TABELUL I

Rezultatele măsurătorilor craniilor din secolul I

CAZURI		1	2	3	4	5	6	7	8
CADRAN I		mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
l.c.e.	FR.	-	8	9	10	9	-	10	9
	L.	-	10	10	15	14	-	13	11
d(c.e.-s.m.)	F.R.	-	8	9	11	10	-	7,5	11
	L.	-	10	11	9	8	-	6	15
CADRAN II									
l.c.e.	F.R.	-	-	9	9	8	10	10	9
	L.	-	-	10	14	12	13	13	11
d(c.e.-s.m.)	F.R.	-	-	8	12	8	6	7,5	11
	L.	-	-	10	10	10	5	6	15
CADRAN III									
l.c.e.	F.R.	11	10	9	10	10	12	10	8
	L.	15	13	13	12	11	13	10	12
d(c.e.-m.b.)	F.R.	25	23	24	28	27	27	30	34
	L.	19	19	17	22	21	30	25	30
d(c.e.-c.d.i.)		6	6	6	15	11	13	10	18
CADRAN IV									
l.c.e.	F.R.	10	-	10	10	9	-	10	8
	L.	13	-	13	12	11	-	10	12
d(c.e.-m.b.)	F.R.	24	-	23	27	28	-	30	31
	L.	22	-	20	21	26	-	25	28
d(c.e.-c.d.i.)		4	-	6	14	14	-	10	16

l.c.e. - lăţimea crestei edentate ;
d(c.e.-s.m.) - distanţa creastă edentată - sinus maxilar ;
d(c.e.-m.b.) - distanţa creastă edentată - margine bazilară ;
d(c.e.-c.d.i.) - distanţa creastă edentată - canal dentar inferior ;
F.R. - zona frontală ;
L. - zona laterală.

Secolul I, INTRAMURIS, CONSTANŢA

Cazul 1 : femeie, 30 ani ;
Cazul 2 : femeie, 30 - 35 ani ;
Cazul 3 : femeie, 40 ani ;
Cazul 4 : bărbat, 30 - 35 ani ;
Cazul 5 : bărbat, 35 - 40 ani ;
Cazul 6 : bărbat, 35 - 40 ani ;
Cazul 7 : bărbat, 45 ani ;
Cazul 8 : bărbat, 50 ani.

TABELUL II

Rezultatele măsurătorilor craniilor din secolul al XVII-lea

CAZURI		1	2	3	4
CADRAN I		mm	mm	mm	mm
l.c.e.	F.R.	8	8	9	8
	L.	10	9	11	10
d(c.e.-s.m.)	F.R.	8	8	13	12
	L.	10	10	14	14
CADRAN II					
l.c.e.	F.R.	8	9	9	8
	L.	11	11	10	8
d(c.e.-s.m.)	F.R.	8	7	12	12
	L.	9	8	12	9
CADRAN III					
l.c.e.	F.R.	9	8	10	10
	L.	12	12	11	10
d(c.e.-m.b.)	F.R.	25	20	27	28
	L.	22	20	24	25
d(c.e.-c.d.i.)		11	11	15	17
CADRAN IV					
l.c.e.	F.R.	9	9	9	7
	L.	12	12	10	11
d(c.e.-m.b.)	F.R.	24	26	26	28
	L.	22	22	24	23
d(c.e.-c.d.i.)		13	13	11	10

l.c.e. - lăţimea crestei edentate ;
d(c.e.-s.m.) - distanţa creastă edentată - sinus maxilar ;
d(c.e.-m.b.) - distanţa creastă edentată - margine bazilară ;
d(c.e.-c.d.i.) - distanţa creastă edentată - canal dentar inferior ;
F.R. - zona frontală ;
L. - zona laterală.

Secolul al XVII-lea, Târgul de Floci, Necropola Giurgeni

Cazul 1 : femeie, 40 ani ;
Cazul 2 : femeie, 40 ani ;
Cazul 3 : bărbat, 40 ani ;
Cazul 4 : bărbat, 40 - 45 ani.

TABELUL III

Rezultatele măsurătorilor craniilor din secolul XX

CAZURI		1	2	3	4	5	6	7	8
CADRAN I		mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
l.c.e.	F.R.	8	8	7	-	9	8	9	8
	L.	13	12	10	-	14	16	16	13
d(c.e.-s.m.)	F.R.	12	11	11	-	10	10	11	10
	L.	14	12	10	-	12	12	13	11
CADRAN II									
l.c.e.	F.R.	9	8	7	-	9	9	9	8
	L.	13	11	10	-	16	15	16	15
d(c.e.-s.m.)	F.R.	12	10	10	-	10	13	10	9
	L.	12	10	10	-	11	13	10	10
CADRAN III									
l.c.e.	F.R.	8	8	8	9	9	8	8	8
	L.	12	12	10	12	14	14	13	9
d(c.e.-m.b.)	F.R.	22	20	19	22	27	27	26	22
	L.	16	18	16	18	23	22	22	17
d(c.e.-c.d.i.)		10	10	9	9	16	16	15	9
CADRAN IV									
l.c.e.	F.R.	9	8	8	11	9	8	8	7
	L.	11	12	11	11	14	14	13	9
d(c.e.-m.b.)	F.R.	20	19	20	17	26	26	26	22
	L.	16	18	15	18	22	21	23	20
d(c.e.-c.d.i.)		9	9	8	9	15	15	16	11

l.c.e. - lăţimea crestei edentate;
d(c.e.-s.m.) - distanţa creastă edentată - sinus maxilar;
d(c.e.-m.b.) - distanţa creastă edentată - margine bazilară;
d(c.e.-c.d.i.) - distanţa creastă edentată - canal dentar inferior;
F.R. - zona frontală;
L. - zona laterală.

Secolul XX

Cazul 1: femeie, 30 ani;
Cazul 2: femeie, 35 - 40 ani;
Cazul 3: femeie, 40 ani;
Cazul 4: femeie, 40 ani;
Cazul 5. bărbat, 30 - 35 ani;
Cazul 6. bărbat, 35 ani;
Cazul 7. bărbat, 40 ani;
Cazul 8. bărbat, 40 - 45 ani;

Conform măsurătorilor efectuate se poate concluziona că grosimea patului osos atât la mandibulă cât şi la maxilar este în funcţie de:

- etapa, epoca, nivelul de civilizaţie al societăţii respective; astfel se observă o subţiere şi o micşorare a maxilarelor pe măsură ce populaţia deprinde noi activităţi, îşi schimbă modul de viaţă şi de alimentaţie, ajungându-se ca, în zilele noastre, să existe o mare diferenţă a dimensiunilor sistemului stomatognat în comparaţie cu secolul I;
- sexul individului - femeile sunt mai gracile, bărbaţii având un substrat osos mult mai considerabil;
- vârsta individului - odată cu înaintarea în vârstă, patul osos se resoarbe, diminuându-se dimensiunile sale.

Luând în considerare aspectul în totalitate al maxilarelor, în secolul I se observă forma de „U" a arcadelor dentare, arcadele fiind denumite „upsiloide", prognatismul accentuat atât la femei cât şi la bărbaţi. Diametrul antero-posterior al craniului este mai accentuat în raport cu cel antero-lateral, indivizii fiind dolicocefali.

În secolul al XVII-lea se observă o trecere de la arcadele „upsiloide" la arcadele „paraboloide", acestea având aspectul unei parabole. De la craniul alungit antero-posterior se trece la un craniu rotunjit - brahicefal.

În secolul XX, arcadele au formă paraboloidă, mai exact maxilarul are formă de semielipsă şi mandibula are formă de parabolă (4).

Aceste transformări ale substratului osos de-a lungul veacurilor sunt, fără îndoială, rezultatul evoluţiei continue a speciei umane. Unele ipoteze susţin că transformările suferite la nivelul arcadelor dentare sunt datorită alimentaţiei, altele susţin că sunt datorate biotipologiei individului - tipul de individ, iar altele că ele sunt datorate contactului cu alte populaţii (migratoare), modificându-se astfel potenăialul genetic al individului.

CONCLUZII

În urma studiului efectuat am observat o scădere substanţială a parametrilor patului osos de la nivelul mandibulei cât şi a maxilarului odată cu trecerea secolelor, în secolul I indicii fiind considerabili, în secolul al XVII-lea observându-se o micşorare a acestora, pentru ca în secolul XX patul osos să fie mult diminuat.

Totodată am observat în cadrul aceleiaşi comunităţi o micşorare a diametrelor osoase odată cu înaintarea în vârstă - proces normal, fiziologic, şi o diferenţiere pe sexe, femeile fiind cu un substrat osos maxilar mai fragil decât bărbaţii.

Aceste modificări în timp a parametrilor ososi de la nivelul mandibulei şi maxilarului le punem, în special, în seama transmiterii genetice - biotipologia individului - dar o pondere importantă având-o şi alimentaţia, obiceiurile, locul în care au trăit indivizii, deci mediul şi modul de viaţă al lor.

BIBLIOGRAFIE

1. Bouchet A., Cuilleret J., *Anatomie topographique, descriptive et fonctionelle*, Ed. Simeped, Paris, 1971.
2. Brand R.W., Isselhard D.E., *Anatomy of orofacial structures*, 5-th ed., Ed. Mosby - Year Book Inc, New York, 1994.
3. Burlui V., *Gnatologie clinică*, Ed. Junimea, Iaşi, 1979.
4. Graber G., *Removable partial dentures*, Ed. Thieme Medical Publishers Inc., Londra,1988.

NOUTATE

PATOGENIE COMUNĂ PENTRU MACULOPATIA VÂRSTNICULUI ŞI BOALA ALZHEIMER

Într-un studiu prospectiv realizat în Olanda a fost analizată relaţia între maculopatia vârstnicului şi boala Alzheimer, pe o perioadă cuprinsă între 1990 şi 1993, pe 1438 de subiecţi cu vârsta peste 75 de ani; screening-ul efectuat a urmărit depistarea maculopatiei vârstnicului şi a maladiei Alzheimer. Subiecţii cu maculopatie avansată au prezentat o incidenţă crescută a bolii Alzheimer (riscul relativ = 2,1 la un interval de încredere 95% de 1,1-4,3, ajustat pentru vârstă şi sex), acest risc scăzând după ajustarea realizată pentru fumat şi ateroscleroză (riscul relativ = 1,5 pentru un interval de încredere 95% 0,6-3,5). Datele de mai sus sugerează că degenerarea neuronală din maculopatia legată de vârstă şi din boala Alzheimer ar putea avea o patogenie comună. (Klaver C. et al., *Am J Epidemiol*, 1999, 150, 9, 963-8)

Alina-Mihaela Manole

NOUTATE

IMPLANTUL COCHLEAR - PREMIERĂ NAŢIONALĂ

Implantul cochlear (IC) reprezintă o tehnică relativ nouă (de aproximativ 15-20 ani), utilizată cu scopul de a oferi posibilitatea pacienţilor de a se integra în societatea celor care aud. Primul IC multicanal în lume a fost realizat în noiembrie 1982. Se pennite astfel, stimularea nervului auditiv în multiple locuri de-a lungul cochleii făcând posibile diferenţierea frecvenţei intensităţii şi tonalităţii sunetelor. Stimularea în mai multe locuri este importantă deoarece fibrele nervului auditiv sunt acordate la diferite frecvenţe în funcţie de localizare (frecvenţele înalte sunt percepute la baza cochleii, în timp ce frecvenţele joase sunt percepute către apex). Aceasta permite purtătorului de IC să înţeleagă vorbirea fără să facă labiolectură.

În luna martie a acestui an a avut loc la Iaşi, în clinica ORL a Spitalului Clinic de Recuperare, prima operaţie de implantare cochleară, din România, realizată de un colectiv de medici condus de Profesor. Dr. Dan Mârţu.

A fost selectat un tânăr de 24 de ani, cu o surditate profundă, după o meningită meningococică în urmă cu un an (osificarea în timp a cochleii produsă de meningită blochează introducerea electrozilor în cochlee). Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, iar activarea electrozilor a permis, încă de la prima şedinţă de reeducare diferenţierea sunetelor, pacientul fiind capabil să înţeleagă cuvintele. În continuare urmează programul normal de reabilitare sperând ca să îşi reia activitatea de preot.

Această intervenţie chirurgicală reprezintă o speranţă pentm mulţi oameni.

Conform statisticilor, în România există 200.000 de hipoacuzici, dintre aceştia 20-25.000 au hipoacuzii severe, până la profunde.

Selecţia candidaţilor pentru IC este realizată în funcţie de o serie de factori:

1 - nivelul (gradul) surdităţii trebuie să fie mai mare de 90 dB (pierderi de auz profunde); în cazul copiilor, IC se va face doar la cei cu o surditate neurosenzorială bilaterală profundă la care dezvoltarea limbajului prin metoda convenţională a amplificării nu dă rezultate.

2. - durata surdităţii - cu cât intervalul de timp de când pacientul nu aude este mai mic, cu atât şansele de recuperare auditivă sunt mai bune; durata mare a pierderii auditive afectează gradul şi timpul necesar recuperării memoriei auditive.

3 - starea clinică - examenul clinic efectuat de echipa de implant urmăreşte starea de sănătate a pacientului, astfel ca acesta să suporte anestezia generală şi intervenţia, iar ulterior programul de reabilitare auditivă; CT este un examen absolut necesar pentru a evalua starea cochleii şi a conductului auditiv intern;

4 - vârsta - pot beneficia de IC pacienţii de orice vârstă, dar de obicei, 65 de ani este limita superioară de vârstă; în cazul copiilor cu surditate congenitală, implantarea nu va fi făcută înainte de vârsta de doi ani; din raţiuni neurobiologice şi de dezvoltare a vorbirii, implantul se va face înaintea vârstei de 6-8 ani;

5 - etiologia surdităţii - se implantează surdităţi de etiologii variate - nu se poate face o legătură între succesele sau eşecurile implantării şi etiologia surdităţii; când meningita cauzează pierderea de auz, osificarea cochleii limitează posibilitatea implantării;

6 - alţi factori - socio-economici, personalitatea pacientului, stabilitatea psihică, dorinţa de a comunica cu societatea celor care aud, nivelul educaţional, dorinţa de a parcurge programul de reabilitare auditivă.

Luând în calcul aceşti factori de selecţie a pacienţilor - considerăm că în România între 10.000-15.000 dintre ei pot beneficia de implantul cochlear.

C. Butnaru

ESTIMAREA APORTULUI ZILNIC DE ALUMINIU PRIN CONSUM DE ALIMENTE

Rodica Cuciureanu, Anca Urzică, Mariana Voitcu, Aurelia Antoniu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Disciplina de Chimie Sanitară - Igienă

ASSESSMENT OF DAILY ALUMINUM INTAKE BY FOOD CONSUMPTION (Abstract): Aluminum is naturally present in foods; the contents of aluminum may increase during cooking or technological processes, or during conditioning. The average aluminum intake for humans is 10 mg/day. In case of drug administration, the normal average intake may reach 50-1000 mg/day. Foods represent the major source of aluminum for humans. We assessed the aluminum contents in samples of vegetal (vegetables and fruits), animal foods (milk and dairy, meat and butchery) and drinking water, in order to evaluate the daily aluminum intake. Aluminum assessment was made by the colorimetric method with eriocromcianin R. The gathered values (mg Al^{3+}/ 100 g product), raged between 0,0177 and 0,5473, are similar to those reported in the literature, and allow the assessment of aluminum intake by daily food consumption. The daily aluminum intake by means of normo- and hypocaloric menus was computed, and ranges between 2,4231 and 0,8677 mg aluminum. **Key words**: ALUMINUM, ALZHEIMER, MENU INTAKE.

INTRODUCERE

Problema toxicităţii aluminiului în general şi mai ales implicarea sa în etiologia maladiei Alzheimer s-a bucurat de o atenţie susţinută din partea specialiştilor.

După ce în anii '50 s-a afirmat că aluminiul este un element inofensiv, la mijlocul anilor '70 au fost raportate efecte neurologice ale acestuia; s-a presupus că aluminiul ar favoriza apariţia senilităţii precoce şi ar fi unul dintre factorii de risc al maladiei Alzheimer. S-a propus chiar eliminarea aluminiului din alimentaţie, a folosirii ustensilelor de aluminiu la prepararea industrială şi culinară a alimentelor, precum şi eliminarea ambalajelor alimentare din aluminiu.

Aprofundarea cunoştinţelor privind maladia Alzheimer (identificarea factorilor genetici) au demonstrat că aluminiul nu este cauza acestei afecţiuni.

Studii publicate în ultimii ani (1993--1996) au evidenţiat că nu există o corelaţie statistic semnificativă între nivelul în aluminiu şi densitatea plăcilor senile sau degenerescenţa neurofibrilară la nivelul cortexului frontal şi temporal cerebral.

Specialiştii OMS, în cadrul programului asupra securităţii substanţelor chimice (IPCS) au publicat următoarele concluzii (9):

„Nu există nici o dovadă că aluminiul ar fi la originea maladiei Alzheimer. Aluminiul nu induce patologie de tip Alzheimer, la nici o specie, inclusiv la om.

Ipoteza că expunerea la concentraţii ridicate de aluminiu prin consumarea apei potabile de către persoanele vârstnice ar putea accelera sau agrava maladia Alzheimer nu a fost confirmată de nici o dată ştiinţifică" (9).

Plecând de la aceste considerente teoretice, ne-am propus estimarea aportului zilnic de aluminiu din produse alimentare şi apă potabilă.

Surse de aluminiu pentru organism

Aluminiul reprezintă 8 % din scoarţa terestră (este al III-lea element ca răspândire); este conţinut în sol de unde ajunge în aer,

în apă şi în toate organismele vegetale şi animale.

Toate alimentele conţin în mod natural cantităţi decelabile de aluminiu; în produsele alimentare poate fi adăugat în timpul preparării sau condiţionării (ca aditiv).

Aportul zilnic de aluminiu pentru organism este în jur de 10 mg şi anume:

- **alimente de bază** (9,6 mg/zi–57%);
- **aditivi alimentari**, alimente prelucrate (3,8 mg/zi - 38 %);
- **apă potabilă** (0,1-0,2 mg/zi - 1-2%);
- **ustensile de bucătărie şi ambalaje** (0,1--0,4 mg/zi);
- **aer ambiant** (5 mg/zi);
- **medicamente** (50-1000 mg/zi, de 5-100% mai mult decât aportul zilnic obişnuit).

Alimentele reprezintă principala sursă de aluminiu pentru organism; în general legumele au un conţinut mai ridicat în aluminiu decât produsele animale.

Cantitatea de aluminiu din vegetale depinde de natura solului şi este în medie 0,5 mg/100 g; unele plante au capacitatea de a acumula aluminiu din sol.

Spre exemplu, concentraţia în aluminiu în frunzele de ceai este de 40-60 mg/100 g; antrenarea aluminiului din frunzele de ceai (limitată de solubilitatea scăzută) este redusă, fapt ce determină o concentraţie în infuzie de 0,07 - 0,17 mg/100 ml.

Aditivii alimentari ce conţin aluminiu sunt utilizaţi ca agenţi de conservare, colorare, fermentare, emulgatori la prepararea brânzeturilor, mezelurilor, produselor de panificaţie (1, 5). Spre exemplu, E 173 (pulbere de aluminiu) - colorant de suprafaţă; E 554 (silicat de aluminiu şi sodiu) - antiaglomerant; E 551 (fosfat alumino--sodic) - agent de afânare; E 520 (sulfat de aluminiu şi carbonat de magneziu) - agent de întărire; hidroxidul de aluminiu este folosit ca agent de albire şi conservant la obţinerea de lapte praf, cafea instant, creme artificiale etc.

Ustensilele şi ambalajele utilizate la prelucrarea şi condiţionarea alimentelor pot contribui la creşterea conţinutului în aluminiu al acestora. Cedarea aluminiului are loc mai ales în contact cu alimente puternic acide (tomate, varză etc).

Greger (2, 3) a demonstrat o cedare mai mică de 0,1 mg la 100 g aliment prelucrat în vase de aluminiu; la conţinutul natural în aluminiu s-ar adăuga zilnic în jur de 3,5 mg aluminiu dacă toate alimentele ar fi prelucrate în vase de aluminiu.

Medicamentele constitue o altă sursă majoră de aluminiu; unele medicamente antiacide conţin mari cantităţi de aluminiu şi pot creşte cu 5-100 % aportul zilnic de aluminiu.

Studii publicate au confirmat că persoanele care folosesc medicamente antiacide pe bază de aluminiu, o perioadă lungă de timp, nu sunt mai expuse la maladia Alzheimer, aceasta deoarece aluminiul este puţin absorbit de organism.

Unele deodorante conţin compuşi pe bază de aluminiu, dar s-a demonstrat că sărurile de aluminiu nu se absorb pe cale cutanată.

Apa potabilă conţine cantităţi mici de aluminiu într-o formă uşor absorbabilă de către organism. Chiar dacă apa ar conţine concentraţia maximă admisă de legislaţia europeană (0,2 mg/l), ingestia a 2 l de apă pe zi ar aduce doar 0,4 mg Al^{3+} pe zi, deci mai puţin de a 10^{-a} parte a mediei zilnice de aluminiu ingerată prin alimente.

Studiile privind biocinetica aluminiului au demonstrat că sistemul gastro-intestinal este mai puţin permeabil pentru aluminiu şi constitue o barieră relativ eficace pentru absorbţia aluminiului (4, 8).

Absorbţia aluminiului în organism este dependentă de forma sub care se găseşte în produsul alimentar:

- citratul de aluminiu se absoarbe mai puţin de 1 % şi este reţinut în organism mai puţin de 0,05 %;
- hidroxidul de aluminiu (din medicamente) se absoarbe mai puţin de 0,01% şi este reţinut în organism mai puţin de 0,005 %; aceasta se explică prin excreţia rapidă din organism asigurată de o funcţie renală optimă.

Utilizarea digestivă a aluminiului este micşorată de prezenţa simultană în tubul digestiv a fluorurilor şi fosfaţilor cu care acesta formează compuşi puţin absorbabili.

Legislaţie sanitară

Produse alimentare: Comitetul de experţi FAO/OMS în domeniul aditivilor alimentari limitează aportul de aluminiu prin alimente la 7mg/zi şi 420 mg/săptămână pentru un adult de 60 kg.

Apă potabilă: legislaţia din România admite o concentraţie de 0.05 mg/l şi o concentraţie admisă excepţional de 0.2 mg/l; o concentraţie de 0,2 mg/l în apa de băut reprezintă un compromis între utilizarea sărurilor de aluminiu pentru tratarea apei şi menţinerea limpezimii acesteia (1, 8, 9).

MATERIAL ŞI METODE

S-a determinat conţinutul în aluminiu din 63 de probe de produse alimentare de origine vegetală sau animală. Probele au fost recoltate de la producători particulari şi din reţeaua comercială a oraşului Iaşi.

Determinarea aluminiului s-a realizat prin metoda spectrofoto-metrică bazată pe reacţia de culoare cu eriocromcyanin R.

Principiul metodei

Ionii de aluminiu formează cu eriocromcyanin R la pH = 6,0 un complex colorat roz-roşu, cu absorbanţă maximă la lungimea de undă de 535 nm.

Curba de etalonare trasată respectă legea Lambert-Beer pentru domeniul de concentraţii 0,5-10 mg Al^{3+}.

Separarea aluminiului din probele de produse alimentare s-a realizat prin mineralizare uscată. Cenuşa s-a dizolvat în HNO_3 5%, iar soluţia obţinută, adusă la balon cotat, serveşte la determinarea cantitativă a aluminiului din probe.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele obţinute la determinarea aluminiului din cele 63 probe analizate sunt consemnate în tabelele I, II, III, IV.

TABELUL I

Concentraţia în aluminiu (mg/l) în probele de apă potabilă şi băuturi

Nr. crt	Denumirea probei	Cenuşa (g %)	Conţinutul în Al^{3+} (mg/l)
1.	Suc Prigat (piersici)	0,0486	0,0026
2.	Suc Prigat (grapefruit)	0,0512	0,0056
3.	Concentrat portocale	0,0942	0,160
4.	Ceai muşeţel	0,0478	0,052
5.	Ceai fructe	0,0532	0,126
6.	Bere Tomeşti	0,01170	0,288
7.	Cafea	0,01121	0,166
8.	Apă robinet	0,0318	0,104
9.	Apă Chiriţa	0,1096	0,070
10.	Apă Sorogari	0,0916	0,110
11.	Apă fântână *	0,0518	0,074
12.	Apă fântână *	0,1058	0,146
13.	Apă fântână Butea	0,0850	0,052
14.	Apă fântână Oţeleni	0,0878	0,020
15.	Apă fântână Grajduri	0,0470	0,070
16.	Apă fântână Ţuţora	0,1118	0,150

* surse individuale

TABELUL II

Concentraţia în aluminiu (mg/%) a probelor din produse de origine animală

Nr. crt.	Denumirea probei	Umiditatea (g%)	Cenuşa (g%)	Conţinutul în Al^{3+} (mg%)
1	Caş sărat	37,9632	3,1556	0,0395
2	Caş dulce	43,2460	2,0125	0,0592
3	Telemea I	51,5955	6,0233	0,0410
4	Telemea II	47,4104	4,3558	0,0913
5	Caşcaval I	34,3009	3,7671	0,0407
6	Caşcaval II	39,2926	4,2691	0,0580
7	Carne de vită	69,8153	0,9985	0,0631
8	Salam de vară	52,5168	4,2247	0,0748
9	Ou fiert	72,4089	1,0770	0,0944
10	Albuş de ou*	62,3093	0,6142	0,1992
11	Gălbenuş de ou*	26,8390	0,1214	0,0572
12	Miere	3,3171	0,3873	0,1960
13	Iaurt	-	0,5641	0,0177
14	Lapte	-	0,5471	0,2660

Telemea I = preparată din lapte pasteurizat; Telemea II = preparată din lapte nepasteurizat, Caşcaval I = caşcaval „Lactis" Iaşi; Caşcaval II = caşcaval producător particular,
*ou nefiert

TABELUL III

Concentraţia în aluminiu (mg/%) a probelor de produse vegetale

Nr. Crt.	Denumirea probei	Umiditatea (g %)	Cenuşa (g %)	Conţinutul în Al^{3+} (mg %)
1	Fasole verde*	86,4226	0,8104	0,0632
2	Fasole verde*	89,7879	0,7127	0,0591
3	Fasole verde*	97,4716	0,6508	0,1208
4	Varză	88,1578	2,3896	0,1142
5	Salată verde	93,6464	1,0968	0,1545
6	Mărar	82,6592	3,0589	0,0912
7	Pătrunjel	91,8034	1,0920	0,1155
8	Lobodă roşie	85,9107	3,3041	0,1382
9	Ţelină	86,9286	2,8762	0,1579
10	Castraveţi	95,2209	0,6616	0,0848
11	Morcov	88,2579	1,0382	0,0975
12	Ceapă	87,7290	0,6257	0,1158
13	Usturoi	65,4908	1,2171	0,0380
14	Roşii	95,8597	0,4227	0,0744
15	Zahăr	0,0900	0,0241	0,1313
16	Pâine de casă	30,8612	0,9668	0,1870
17	Făină de porumb	12,2647	0,8811	0,1107
18	Margarină Holland	-	-	0,3570
19	Margarină Unirea*	-	-	0,3502

TABELUL III *(continuare)*

Concentraţia în aluminiu (mg/%) a probelor de produse vegetale

Nr. Crt.	Denumirea probei	Umiditatea (g %)	Cenuşa (g %)	Conţinutul în Al^{3+} (mg %)
20	Margarină tip "M"	-	-	0,4423
21	Margarină tip "P"	-	-	0,3659
22	Plantol	-	-	0,3163
23	Bulion	78,5200	0,2704	0,5869
24	Prune	85,0344	0,3949	0,1733
25	Prune verzi	88,3415	0,6169	0,1036
26	Mere I	84,4602	0,2286	0,0643
27	Mere II	84,3632	0,2756	0,5473
28	Mere III	86,5712	0,2756	0,3590
29	Mere IV	83,7814	0,3441	0,0382
30	Pere	86,0222	0,3655	0,0303
31	Struguri	84,8932	0,3146	0,0359

Fasole verde* = producători particulari, Mere I = Starkimson, Mere II = Ionatan, Mere III = Golden, Mere IV = Moldovenesc

TABELUL IV

Concentraţia în aluminiu (mg/%) a unor alimente în gospodărie

Nr. crt.	Denumirea probei	Conţinutul în Al^{3+} (mg %)
1.	Sote de mazăre verde*	0,1581
2.	Ciorbă de varză	0,0226
3.	Ciorbă de zarzavat	0,0207
4.	Ciorbă de carne	0,0266
5.	Pilaf de orez	0,0303
6.	Cremă de zahăr ars*	0,1735

* alimente preparate în vase de aluminiu

Din analiza acestor rezultate, s-a constatat că la produsele vegetale concentraţia variază între 0,0303 mg % (pere) şi 0,5473 mg % (mere). Pentru produsele de origine animală, conţinutul variază între 0,0177 mg % (iaurt) şi 0,2660 g % (lapte).

Apa potabilă din sursa Prut (prelucrată în scop potabil prin coagulare cu sulfat de aluminiu) are un conţinut de 0,104 mg/l iar la apa de fântână (apa de profunzime), conţinutul variază între 0,052-0,150 mg/l. Toate valorile găsite sunt sub cele admise de legislaţia sanitară.

In cazul meniului normocaloric, aportul zilnic de aluminiu este de 2.4231 mg Al^{+3}, în timp ce meniul hipocaloric aduce 0.8677 mg Al^{+3} zilnic.

CONCLUZII

Determinarea conţinutului de aluminiu în probe de produse alimentare, băuturi şi apă a evidenţiat valori concordante cu cele raportate de alţi autori (2, 3, 4), care respectă prevederile legislaţiei sanitare în vigoare.

Aportul zilnic de aluminiu prin consum de alimente este de 2.4231 mg Al^{+3} pentru un meniu normocaloric şi de 0.8677 mg Al^{+3} în cazul unui meniu hipocaloric.

TABELUL V

Conţinutul în aluminiu al meniurilor zilnice

Meniu normocaloric			Meniu hipocaloric		
Alimente	Cantităţi	Al^{3+} (mg)	Alimente	Cantităţi	Al^{3+} (mg)
Mic dejun			*Mic dejun*		
Lapte	250 ml	0,0650	**Ou fiert**	1	0,0472
Cafea	100 ml	0,0116	**Iaurt**	100 g	0,0177
Margarină	5 g	0,0179	**Lapte**	250 ml	0,0650
Caşcaval	50 g	0,0290	**Pâine**	20 g	0.0374
Salam	70 g	0,0935	*Masa de prânz*		
Pâine	50 g	0,0935	**Carne slabă**	100 g	0,0631
Masa de prânz			**Brânză**	20 g	0,0120
Supă de roşii	300 g	0,0686	**Salată verde**	100 g	0,1545
Pâine	70 g	0,1309	**Mere**	100 g	0,0564
Varză cu carne	400 g	1,4387	*Cina*		
Mere	150 g	0,0847	**Margarină**	5 g	0,0179
Cina			**Telemea**	20 g	0,0103
Lapte	300 ml	0,0780	**Iaurt**	100 g	0,0177
Caş	50 g	0,0198	**Salată crudităţi**	150 g	0.1707
Ouă	2	0,0944	**Fructe**	100 g	0,0564
Pâine	50 g	0,0935	**Pâine**	20 g	0.0374
Apă	1000 ml	0,1040	**Apă**	1000 ml	0.1040
Total aluminiu		**2.4231**	**Total aluminiu**		**0.8677**

BIBLIOGRAFIE

1. Bonjean-Linczowsky V., Luquet F.M., Les additifs utilisés dans les produits laitiers, în *Additifs & auxilliaires de fabrication dans les industries agro-alimentaires*, J.M. Multon, F. Lepatre, eds. Technique & Documentation - Lavoisier, Paris, 1984, 555 - 571.
2. Greger J.L., Aluminum metabolism, *Ann. Rev. in Nutrition*, 1993, 13, 43-63.
3. Greger J.L., Goetz W., Sullivan D., Aluminum Levels in Foods Cooked and Stored in Aluminum Pans, *J. Food Protection*, 1985, 48, 772-777.
4. Pennigton T., Schoen S. A.: Estimate of Dietary Exposure to Aluminum, *Food Additives and Contaminants*, 1995, 12, 119-128.
5. Legislation alimentaire fixant la liste des additifs autorisés dans les denrées alimentaires, , Complément n° 12, janvier 1990, Belge.
6. Ordinul MS nr. 611/1995 pentru aprobarea Normelor de Igienă şi Protecţie Sanitară a acestora.
7. STAS 1342/91, Institutul Român de Standardizare.
8. Goodman and Gillman's eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed IX, MacMillan New York, 1996, 310-325.
9. World Health Organization (WHO): *International Program on Chemical Safety, Environmental Health Criteria for Aluminum*, ("collective views of the task group" - IPCS - EHC 95/96).

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

PATOLOGIA DERMATOGLIFELOR ÎN AFECŢIUNI OCULARE

Ana Ţarcă

Centrul de Cercetări Antropologice al Academiei Române - Filiala Iaşi

PATHOLOGY OF DERMATOGLYPHICS IN OCULAR AFFECTIONS (Abstract) The paper studies dermatoglyphics, viewed from a pathological perspective, on a group of 200 blind subjects or suffering from other grave congenital ocular affections, many of them hereditary, living in the province of Moldavia, from which 400 finger prints and palms have been collected. The observation to be made in that the advanced degree of sight's affection, up to the total loss, is correlated with an ample and strong pathological charge of the digital and palmar dermatoglyphic image of the subjects affected, suggestively expressed at the sample's level by a higher incidence of the distortions with serious medical implications, quite close to that recorded at deaf-mutes, mental handicapped people, in the grave congenital cardio-vascular affections, or at parents with malformed children from Moldavia. From the multitude of dermatoglyphic distortions put into evidence, the author considers that it is only one that might be specific to the serious congenital grave ocular affections, that is a certain disposal of the epidermal ridges, as a dense or very dense network at the level of the Th / I, in a ratio of 80 % with women and 38 % with men. The very high frequency of this distortion for females subjects might assume that the gene responsible for such a pathological configuration is placed on chromozome X. **Key words**: DERMATOGLYPHICS, DISTORTIONS, OCULAR AFFECTIONS

INTRODUCERE

Orice malformaţie scheletală sau organică, tulburare fiziologică ori neuropsihică, determinată de acţiunea unor factori genetici sau teratogeni în primele 4-5 luni de viaţă intrauterină (când se definitivează crestele papilare epidermale), este schiţată în iconografia complexă a dermatoglifelor sub forma unor abateri de la normalitate numite distorsiuni sau anomalii dermatoglifice. Ele prezintă o specificitate redusă chiar şi pentru maladiile congenitale şi ereditare, datorită intervenţiei unor factori externi de la nivelul uterului în timpul procesului de embriogeneză, ce variază ca număr şi intensitate, motiv pentru care aceste distorsiuni s-au dovedit a fi comune celor mai multe dintre afecţiunile clinice, diferenţele dintre ele constând în frecvenţa cu care apar. Dintre numeroasele maladii genetice, cercetate din perspectiva patologiei dermatoglifelor, mai puţin întâlnite în literatura de specialitate sunt afecţiunile oculare congenitale, pentru care au fost raportate doar unele studii pe cazuri izolate [3, 8] sau pe un număr restrâns de subiecţi afectaţi [9]. Din aceste motive ne-am propus în lucrarea de faţă un studiu al patologiei dermatoglifelor la subiecţii nevăzători şi cu alte grave afecţiuni oculare congenitale, în mare parte şi ereditare, primul de acest gen în literatura românească.

MATERIAL ŞI METODE

Au fost investigaţi dermatoglific 200 subiecţi (100 bărbaţi şi 100 femei), de toate vârstele, jumătate fiind nevăzători din naştere, iar restul cu alte grave afecţiuni oculare congenitale şi în mare parte ereditare (ambliopie, miopie forte, coroidoză miopică, atrofie optică pigmentară, aniridie uni sau bilaterală, glaucom infantil, cataractă congenitală etc.). Paralel cu recoltarea amprentelor s-a efectuat şi o anchetă individuală cu privire la existenţa bolii în ascendenţa

familiei sau la rudele colaterale ale persoanelor afectate din care a reieşit că cele mai multe dintre afecţiunile grave luate în studiu, inclusiv lipsa vederii sunt nu numai congenitale dar şi ereditare, unele (albinismul, miopia forte, cataracta) chiar boli familiale.

Cele 400 fişe dermatoglifice analizate, au fost recoltate între 1997 şi 1998 din Centrele şi Şcolile de nevăzători din Moldova şi în cadrul Laboratorului de Sănătate Mintală (L.S.M.) din Iaşi.

REZULTATE SI DISCUŢII

Gradul avansat de afectare a vederii, mergând până la pierderea totală a ei, este sugestiv exprimat în eşantionul de studiu printr-o incidenţă mult crescută în raport cu normalul a celor mai semnificative dintre anomaliile dermatoglifice cu adânci implicaţii clinice, la care se adaugă şi unele însemnate răsturnări de la linia clasică a dimorfismului sexual şi diferenţelor bilaterale, aspecte care apropie lotul nostru de comportamentul persoanelor cu alte maladii la fel de grave ca şi cele oculare [3, 4, 6, 9]. În cele ce urmează vom prezenta principalele anomalii evidenţiate la seria de nevăzători şi subiecţi cu alte grave afecţiuni oculare grave :

- *O diminuare sensibilă a frecvenţei pentru laţuri*, până la valori (56,40%) care se apropie de cele semnalate de noi la surdo-muţi (56,36%), la părinţii cu copii malformaţi din Moldova P.C.M. (54,10%), pentru care distorsiunile dermatoglifice sunt de fapt semnale ale bolii copiilor lor sau la subiecţii cu grave malformaţii de cord (57,47%). În plus, se constată *şi o importantă răsturnare de la linia clasică a dimorfismului sexual în distribuţia laţurilor (L)*, în sensul unei prevalenţe a lor la bărbaţi în loc de femei (59% şi respectiv 53%) *şi cea a vârtejurilor,* care ating valori practic egale la cele două sexe (33,9 % la bărbaţi şi 33,7% la femei), în loc de o preponderenţă a lor la bărbaţi, cum apar ele în loturile normale de masă [2,10]. Distorsiunile de mai sus au atras după sine altele la fel de grave sub aspectul semnificaţiei lor patologice [8, 9], constând într-*o creştere a frecvenţei cazurilor unde bărbaţii deţin peste 7 laţuri pe degete (30% faţă de 21% la femei), în timp ce femeile peste 7 vârtejuri (25% faţă de 15% la bărbaţi)*, situaţie inversă faţă de cea prezentă în populaţiile normale [2,10].
- *Prezenţa laţurilor de tip rachetoid la 32% dintre femei şi la 25% dintre bărbaţi*, modele care în loturile normale fie lipsesc fie apar doar în mod cu totul excepţional, dispoziţia acestora pe degete având aceeaşi succesiune cu cea prezentă în malformaţiile congenitale de cord : IV> V> III> II> I [6,7].
- *Creşterea cu mult peste normal a frecvenţei pentru radialitatea structurilor digitale*, ale cărei consecinţe pot fi comparate cu cele cauzate de asimetriile de poziţie ale organelor interne. Procentajul mediu al radialităţii, pe ansamblul celor cinci degete, este de 9,60% la bărbaţi şi 9,20% la femei, valori destul de apropiate de cele constatate de noi la P.C.M. din Moldova de 11,70% şi 11,40% şi la persoanele cu grave afecţiuni cardio-vasculare cu 14,25% la bărbaţi şi 8,73% la femei.

O paletă relativ largă de anomalii dermatoglifice cu adânci implicaţii clinice ne-a oferit şi **tabloul palmar al subiecţilor investigaţi**, între care amintim :

- *O simţitoare creştere a frecvenţei modelelor adevărate în arealul Hipothenar* (Hp), implicit a celor foarte rare (L^U), complicate structural (W, LP, TL,) sau comasate câte 2 sau 3 (A+L; L+L; A+L+W etc.), care a condus la schimbarea poziţiei lui în formula clasică de distribuţie a modelelor în compartimentele palmei: IV>**Hp**>III>Th>II în loc de: IV>III>**Hp**>Th/I>II, situaţie pe care noi am mai constatat-o şi la handicapaţii mintal (H.M.), la surdo-muţi (S.M.), la P.C.M. din Moldova precum şi în toate colectivităţile săteşti endogame din aceeaşi zonă.
- *O incidenţă crescută pentru arcul radial (A^R) din Hp*, de 5% la bărbaţi şi 4% la femei, faţă de numai 0-2 % cât atinge această configuraţie rară de creastă în populaţiile normale [1, 5]. Cu valori apropiate de cele ale nevăzătorilor şi subiecţilor cu alte grave afecţiuni oculare grave se situează şi S.M. (6,80%), H.M. (4%), P.C.M. din Moldova (6,80%) ca şi în populaţiile din unele aşezări rurale închise din Moldova (Săbăoani = 4,75%), Maramureş (Sat Şugatag = 7,45%) sau din Ţara Dornelor (Coverca = 8%), în toate cazurile cu o pondere mai mare la femei şi pe palmele drepte la ambele sexe. Remarcăm totuşi din tabelul 1 că, seria masculină deţine o frecvenţă destul de mare (25%) pentru cazurile unde A^R este dispus pe ambele palme ale purtătorilor care se corelează cu o mai intensă afectare a lor din acest punct de vedere.
- *O frecvenţă neaşteptat de mare pentru laţul ulnar (L^U) din Hp*, care în medie este de 12,76% (14% la bărbaţi şi 11,50% la femei) faţă de numai 2% cât înscrie el în populaţiile aparent normale [2, 5, 10]. Frecvenţa constatată la nevăzători şi la persoanele cu alte grave afecţiuni oculare se apropie de cea semnalată de noi în afecţiunile cardio-vasculare (13,5%) şi la P.C.M. din Moldova (11%) ceea ce ne subliniază odată în plus profundele implicaţii clinice ale acestei configuraţii rare de creastă. Ca şi în cazul A^R prezenţa simultană a L^U pe ambele palme ale purtătorilor este mai des întâlnită tot la seria masculină (tabelul 1), dar de această dată cu valori procentuale mai înalte, fără a se distanţa semnificativ de ale seriei feminine (40% şi respectiv 35,25%).
- *O incidenţă relativ înaltă în raport cu normalul pentru modelul parathenar sau laţul distal (L^d) aflat la întretăierea dintre Hp şi Th/I.* Faţă de 0,40% sau 0,85% cât a fost raportat de David C.J. (1970) şi respectiv de Hook şi Bonenfant (1975) pentru populaţiile normale, seria noastră se situează cu 3% pentru bărbaţi şi 1,5% pentru femei, la marea majoritate a subiecţilor de ambele sexe L^d fiind prezent exclusiv pe palmele drepte ale purtătorilor (tabelul 1). Cât priveşte dispoziţia bimanuală a acestei formaţiuni rare, aşa cum rezultă din acelaşi tabel 1, seria masculină se situează cu valori superioare faţă de cea feminină. Valori procentuale apropiate de cele ale seriei noastre au fost raportate de Liane Borbolla (1979) pentru unele malformaţii izolate ale ochilor (2,94%), iar valori cu mult mai înalte pentru idioţia mongoloidă (6,15%) şi schizofrenie (9,91%), de unde şi semnificaţiile patologice profunde ale acestei configuraţii rare de creastă.

TABELUL 1

Frecvenţa purtătorilor de A^R, L^U şi L^d în funcţie de dispoziţia lor doar pe una sau ambele mâini

Dispoziţie	A^R			L^U			L^d		
	Bărbaţi	Femei	Total	Bărbaţi	Femei	Total	Bărbaţi	Femei	Total
Numai pe mâna stg.	12,5	14,3	13,3	35,0	23,5	29,7	-	33,3	12,5
Numai pe mâna dr.	62,5	71,4	66,7	25,0	41,2	32,4	80,0	66,6	75,0
Pe ambele mâini	25,0	14,3	20,0	40,0	35,3	32,5	20,0	-	12,5
Total purtători	8	7	15	20	17	37	5	3	8

- *O frecvenţă foarte înaltă în raport cu normalitatea pentru prezenţa în palma subiecţilor afectaţi a 2, 3 sau 4 triradii t din care cel puţin unul în poziţie înălţată (t', t"), supraînălţată (t'") sau ulnară (t^{u}).* Aceste combinaţii de triradii, determinate de o incidenţă crescută în Hp a modelelor complicate structural (W, TL, LP) sau cuplate câte 2 sau 3, ating la seria studiată un procentaj mediu de 30,5% (31% la bărbaţi şi 30% la femei) fiind mai des întâlnite pe palmele drepte la ambele sexe (35% la ambele sexe faţă de 27% la bărbaţi şi 25% la femei pe palmele stângi). Frecvenţe apropiate au fost semnalate de noi la H.M. (28,76%), la S.M. (28,06%), la P.C.M. din Moldova (26,50%), ca şi în afecţiunile cardio-vasculare (34,74%). Din cei 200 subiecţi investigaţi , 44% dintre bărbaţi şi 43% dintre femei sunt purtători de astfel de combinaţii de 2, 3 sau 4 triradii, din care, o pondere destul de mare (41% la bărbaţi şi 39,53% la femei) le au dispuse pe ambele palme aspect care presupune o amplificare a afectului malformativ asupra purtătorilor.
- *Reducerea considerabilă a frecvenţei modelelor adevărate în Th/I*, a cărei valoare de 3,15% se situează sub pragul minim al scării normale de variabilitate (5-25%). *Această anomalie se datorează unei alte grave distorsiuni prezentă în Th/I constând într-o creştere neaşteptată a frecvenţei cazurilor unde crestele papilare epidermale sunt dispuse în reţea densă sau foarte densă* (80% la femei şi 38% la bărbaţi), reţea care se întâlneşte pe ambele palme la 72,05% dintre femei şi 62,07% dintre bărbaţi. Procentajul foarte înalt pentru această configuraţie extrem de rară [2, 9, 10] la seria de femei (80%), ar putea presupune că gena care o condiţionează se află plasată pe cromozomul X. Dat fiindcă în loturile normale de masă astfel de dispoziţie în reţea a crestelor în Th/I apare doar în cazuri excepţionale, iar la P.C.M. am semnalat-o doar la aceia ai căror copii printre multiplele malformaţii era prezentă şi cea oculară, considerăm că ar putea fi *specifică nevăzătorilor şi persoanelor cu alte grave afecţiuni oculare.* Cum însă studiul de faţă este primul de acest gen la nivel naţional, şi dată fiind penuria de date pe plan european chiar şi mondial, pentru a asigura o mai mare garanţie acestei ipoteze, considerăm necesară continuarea, extinderea şi aprofundarea cercetărilor în această direcţie.
- *O diminuare simţitoare a ponderei modelelor adevărate în Spaţiul interdigital III cu precădere pe palmele stângi la ambele sexe* (15% la bărbaţi şi 18% la femei faţă de 25-63% cât ating ele în populaţiile normale), care se datorează unei grave anomalii cu profunde semnificaţii patologice, constând în *suprimarea parţială sau totală a cursului liniei C (Cx şi respectiv Co)* la peste 100 de afectaţi din cei 200 studiaţi. Prezentă în cele mai multe dintre malformaţiile scheletale sau organice, în tulburări fiziologice şi neuro psihice [8,9], în anomalii ale cromozomilor sexuali sau somatici [2, 4, 10], cele două tipuri modale ale liniei C (Plato 1971) sunt prezente şi la populaţiile aparent normale, dar în proporţii mult reduse (15% pentru Cx şi 2-5% pentru Co).

La seria de nevăzători şi subiecţi cu alte grave afecţiuni oculare congenitale şi ereditare, Cx înregistrează 27,25% (33,5% la bărbaţi şi 21% la femei), iar Co-11,50% (10,50% la bărbaţi şi 12,5% la femei), ambele forme de suprimare fiind preponderente pe palmele stângi ale subiecţilor de ambele sexe, pe care de altfel, aşa cum am mai subliniat, s-a produs o scădere sensibilă a frecvenţei de model. Implicaţiile clinice profunde ale acestei distorsiuni rezultă şi din incidenţa ei şi în alte maladii a căror gravitate nu este departe de a celor luate de noi în studiu.

TABELUL 2

Date comparative privind frecvenţa formelor de suprimare ale liniei C

Forme de suprimare	Nevăzători şi alte grave afecţiuni oculare	Afecţiuni cardio vasculare	P.C.M.	Handicapat mintal (H.M.)	Surdo-muţi (S.M.)
Cx	27,25	29,47	26,75	21,26	19,51
Co	11,50	8,42	8,75	8,13	8,53

Din cei 116 purtători de Cx şi Co (69 bărbaţi şi 49 femei), marea majoritate deţin aceste forme de suprimare exclusiv pe palmele stângi (49,27% la bărbaţi şi 46,94% la femei), deşi nu puţine sunt şi cazurile unde ele sunt prezente simultan pe ambele mâini (32,65% la femei şi 29,06 % la bărbaţi).

CONCLUZII

Analiza dermatoglifelor digito-palmare la subiecţii nevăzători şi cu alte afecţiuni oculare congenitale ne-a permis să evidenţiem o amplă şi puternică încărcătură patologică a tabloului acestora, sugestiv exprimată prin multitudinea de anomalii dermatoglifice cu adânci implicaţii medicale, a căror frecvenţă se apropie mult de cea semnalată de noi la S.M., la H.M., la P.C.M. din Moldova ca şi la subiecţii cu grave afecţiuni cardio-vasculare, ori raportată de alţi autori în alte maladii la fel de grave cu cele luate de noi în studiu.

Prezente atât la bărbaţi cât şi la femei, multe dintre distorsiunile dermatoglifice evidenţiate au înregistrat procentaje înalte pentru dispoziţia lor pe ambele palme ale purtătorilor, ceea ce presupune o amplificare a efectului lor malformativ, care se corelează cu profunda degradare anatomică şi funcţională a organului vizual aşa cum reiese şi din diagnosticul specialiştilor pentru fiecare afecţiune oculară.

Cu unele rezerve până la noi cercetări, considerăm că din multitudinea de anomalii evidenţiate la subiecţii nevăzători şi cu alte afecţiuni oculare congenitale grave, una singură ar putea fi specifică lor, ea constând în dispunerea crestelor papilare din Th/I în formă de reţea densă şi foarte densă care s-a dovedit preponderentă la femei (80% faţă de numai 38% la bărbaţi).

BIBLIOGRAFIE

1. Borbolla, Liane, Guerra, D., Bacallo, J., Parathenar Palmar Pattern: Its Relation to Different Clinical Entities, *Coll.Antropol.*, 1979,3,119-123.
2. Cummins, H., Midlo, Ch., *Finger Prints, Palms and Soles,* Dover Publ., New York, 1961.
3. David, T.J., Congenital Malformations of Human Dermatoglyphics, *Arch. Dis. Child*, 1973, 48, 191-198.
4. Holt, Sarah, *Dermatoglyphic Anomalies Associated with Abnormal Sex Chromosomes,* Proc. XI Int. Congr. Genet., 1963, 1-31.
5. Holt, Sarah, The Hypothenar Radial Arch a Genetically Determined Epidermal Ridge Configuration, *Amm. J. Phys. Anthrop.*, 1975, 42, 211-214.
6. Loesch, Danuta, Dermatoglyphic Methods in Ather Types of Malformations and Diseases Congenital Heart Defect, in *Qantitative Dermatoglyphics – Classification, Genetics, and Pathology,* Oxford-New York-Totonto, Oxford Univ. Press, 1983, 313-330
7. Rashad, M., Mi, P., Dermatoglyphic Traits in Patients with Cardio-Vascular Disorders, *Am. J. Phys. Anthtop.*, 1975, 42, 281-292.
8. Schauman, Blanka, Alter, M. *Dermatoglyphics in Medical Disorders*, Springer Verlag, New York-Heidelberg-Berlin, 1976,131-221.
9. Schauman, Blanka, Opitz, J.M., *Clinical Aspects of Dermatoglyphics*, Allan R.Liss, Inc., New york, 1991, 27(2) 193-228.
10. Turai, C., Leonida, C.I., *Amprente Papilare,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1979, 211-264.

NOUTĂŢI

AFEREZA LIPOPROTEINELOR ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI NEFROTIC (NS)

Rolul patogenic al hiperlipidemiei în Ns persistent este cunoscut în a fi responsabil atât pentru progresia glomerulosclerozei cât şi în agresiunea tubulointerstiţială, în special în FSGS. Autorii studiului au utilizat tratamentul agresiv de scădere a nivelului de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) prin afereză (LDL - A) folosind coloane de dextran-sulfat-celuloză, la pacienţi cu NS steroid - rezistent sau cu recurenţe frecvente şi severe. Procedeul a fost utilizat mai întâi, fără un protocol fix, la 8 pacienţi cu FSGS şi la unul cu MCNS (sindrom nefrotic cu leziuni minime).Au fost urmărite : perioada cu NS până la LDL - A, numărul şi media intervalelor de LDL - până la sfârşitul terapiei, precum şi prognosticul. Ulterior, într-un studiu multicentric, s-a fixat protocolul pentru tratamentul LDL - A în combinaţie cu terapia steroidiană : trei săptămâni - de două ori / săptămână şi şase săptămâni - o dată pe săptămână. Protocolul a fost aplicat la 17 pacienţi la care s-au notat efectele după statusul NS şi pe modificările în eliminările urinare ale metaboliţilor cicosanoizi, şi rata de remisiune. În studiul preliminar s-a remarcat, pe lângă o rapidă îmbunătăţire a nivelului lipidemic şi o rată înaltă a incidenţei remisiunilor prin LDL - A, într-un interval relativ scurt. În studiul multicentric cu protocol fix, s-a remarcat o descreştere semnificativă a proteinuriei ($p < 0,001$) şi o creştere a serumalbuminelor ($p < 0.02$), la fel ca şi o creştere semnificativă a eliminării tromboxanului B_2 (TXB2) după tratament. Excreţia urinară a TXB2 a fost semnificativ redusă după LDL -A ($p < 0,05$). Rata intrării în remisiune completă sau incompletă a fost de 71%, cu o durată relativ scurtă a proteinuriei de rang nefrotic, folosind LDL - A în comparaţie cu corticoterapia singură. În concluzie, îmbunătăţirea rapidă a hipercolesterolemiei prin tratament cu LDL -A poate deschide o nouă cale în obţinerea unei rate înalte de remisiune a NS steroid- rezistent din FSGS şi MCNS. (Muso E, Fuji Y, Imai E, et. al, *Kidney Int*, 1999, 56 Suppl 71 : S122-125).

Mihaela Munteanu

FLUCONAZOL ÎN TRATAMENTUL INFECŢIILOR FUNGICCE LA BOLNAVII CU SIDA

Odată cu ameliorarea tratamentului antiinfecţios şi a procedeelor de reanimare, un număr din ce în ce mai mare de pacienţi imunodeprimaţi, supravieţuitori ai infecţiilor bacteriene şi a bolii subjacente sunt susceptibili de a face infecţii fungice. Introducerea în terapie a Fluconazolului în urmă cu 10 ani a marcat un moment de cotitură în practică, fiind extrem de eficace în infecţii cu candida şi criptoccocus. În patologia oncologică, pe 4.725 de germeni responsabili de infecţie, într-un program de supraveghere pe 15 luni, candida ocupă locul patru. Dintre candidoze, cele cu *Candida albicans* ocupă primul loc, iar *Candida krusei* se întâlneşte frecvent la pacienţii cu leucemie sau cancer şi este responsabil de abcese intraabdominale, endocardite, artrite, esofagite sau infecţii diseminate. Pacienţii grefaţi sau alţi pacienţi imunodeprimaţi necesită profilaxie cu Fluconazol, profilaxie care a devenit regula. De menţionat că se preconizează ca în anul 2010, 25% din populaţie să fie peste vârsta de 65 ani, cu posibilitatea dublării de cazuri oncologice în următorii 20 de ani.(Lenoble M., *Lettre Infect.*, 1999, XIV, supl.2)

Doina Carmen Corcaci

CAZURI CLINICE

OCLUZIE INTESTINALĂ PRIN PERSISTENŢĂ DE CANAL OMFALO-ENTERIC LA UN COPIL DE 10 ANI

F. Filip*, D. G. Goţia*, S. G. Aprodu*, A. Vlad, Anca Savu***, B. Savu*, T. Bejenaru***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică
Spitalul Clinic de Copii „Sf. Maria" Iaşi
** Serviciul de Radiologie
*** Secţia de Anestezie-Terapie Intensivă

INTESTINAL OCCLUSION BY PERSISTENCE OF THE OMPHALO-ENTERIC CONDUCT IN A 10 YEARS OLD CHILD (Abstract) : The persistence of the omphalo-enteric conduct is a rare, but possible, cause of pathology in children. Haemorrhage and intestinal occlusion are the most frequent clinical presentations, usually in infants. We describe the case of a 10 year old boy, who was admitted in our department for what seemed first to be an acute appendicitis. During hospitalization, the clinical picture turned on to an intestinal occlusion, and the patient finally required surgery. We performed exploratory laparotomy and we discovered a mechanical occlusion by persistence of the omphalo-enteric conduct, which was treated according to standard protocols. The post-operative course was good, and the child was discharged 8 days after surgery. This case emphasizes that the persistence of the omphalo-enteric conduct should be sought as the source of symptoms in any child presenting with intestinal occlusion. **Key words**: OCCLUSION, OMPHALO-ENTERIC CONDUCT, CHILD.

INTRODUCERE

Canalul omfalo-enteric (COE) este o structură embrionară care se dezvoltă în săptămîna a 4-a de viaţă intrauterină. În urma plierii cranio-caudale a embrionului, la nivelul intestinului primitiv se delimitează 3 segmente - anterior, mediu şi posterior; segmentul mediu devine ataşat veziculei viteline printr-un conduct denumit canal vitelin sau canal omfalo-enteric (COE). În următoarea perioadă de dezvoltare, COE se alungeşte şi se subţiază progresiv, iar în cea de-a 6-a săptămînă de viaţă intrauterină începe transformarea lui într-un canal fibros (2, 6, 10).

La majoritatea subiecţilor, COE suferă o involuţie completă, dar este posibilă şi apariţia unor anomalii prin deficit sau exces de involuţie. În prima categorie intră mai multe variante anatomo-clinice, dintre care persistenţa segmentului proximal al COE, ataşat intestinului sub formă de diverticul Meckel (*diverticulum ilei*) este bine studiată (3, 9, 10). De asemenea, COE poate persista sub forma unei fistule ombilicale sau a unui conduct fibros obliterat. Diversele variante ale anomaliilor de involuţie ale COE reprezintă sursa unei patologii care se poate manifesta sub diverse forme clinice, mai frecvent la copil, cu predominanţa hemoragiei digestive şi a ocluziei intestinale (3, 4, 7, 8).

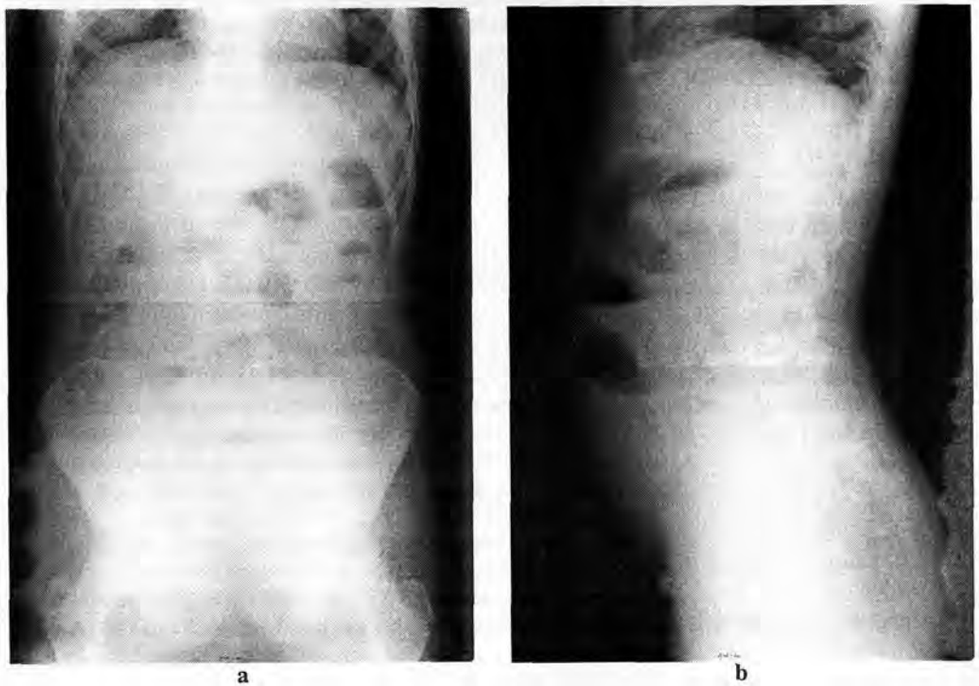
CAZ CLINIC

Pacientul Z. A., sex masculin, în vîrstă de 10 ani, se prezintă în clinica noastră pe data de 9 decembrie 1999, prezentînd dureri abdominale, vărsături repetate şi absenţa tranzitului intestinal, simptome instalate în

ultimele 24 de ore. La examenul clinic se evidenţiază o sensibilitate dureroasă relativ intensă, localizată în fosa iliacă dreaptă, însoţită de apărare musculară la acelaşi nivel. Copilul este internat cu diagnosticul de apendicită acută. Tabloul paraclinic relevă la internare hiperleucocitoză (21.000 leucocite/mmc) cu neutrofilie de 83% ; alte investigaţii de laborator (uree, creatinină, ionogramă, rezerva alcalină, teste de coagulare, sumar de urină) au prezentat valori în limite normale.

În orele care au urmat, durerile abdominale au diminuat iar starea generală a pacientului s-a ameliorat, motiv pentru care intervenţia chirurgicală a fost temporizată. La aproximativ 12 ore după internare apare un episod de vărsătură, asociată cu o distensie abdominală progresivă şi absenţa în continuare a tranzitului intestinal. Cu suspiciunea de ocluzie intestinală, copilul este transferat în secţia A.T.I. a clinicii noastre, unde se suprimă aportul alimentar oral, se plasează sondă nazo-gastrică şi se administrează antibioterapie în schema Ampicilină - Gentamicină - Metronidazol.

Examenul radiologic efectuat la 24 de ore de la internare a evidenţiat nivele hidroaerice mici diseminate în flancul stîng şi un nivel hidroaeric mare proiectat în 1/2 inferioară a abdomenului, cu prezenţa bulei aerice presacrate (Fig. 1). Echografia abdominală a identificat o cantitate mică de lichid liber în fundul de sac peritoneal. În aceeaşi perioadă, drenajul nazo-gastric a căpătat un aspect bilios, volumul de lichid drenat ajungînd la 250 ml/24 de ore. Starea generală a pacientului s-a menţinut însă bună, fără acuze importante, cu păstrarea tranzitului intestinal pentru gaze. La examenul clinic, abdomenul era destins, dar nedureros şi suplu la palpare.

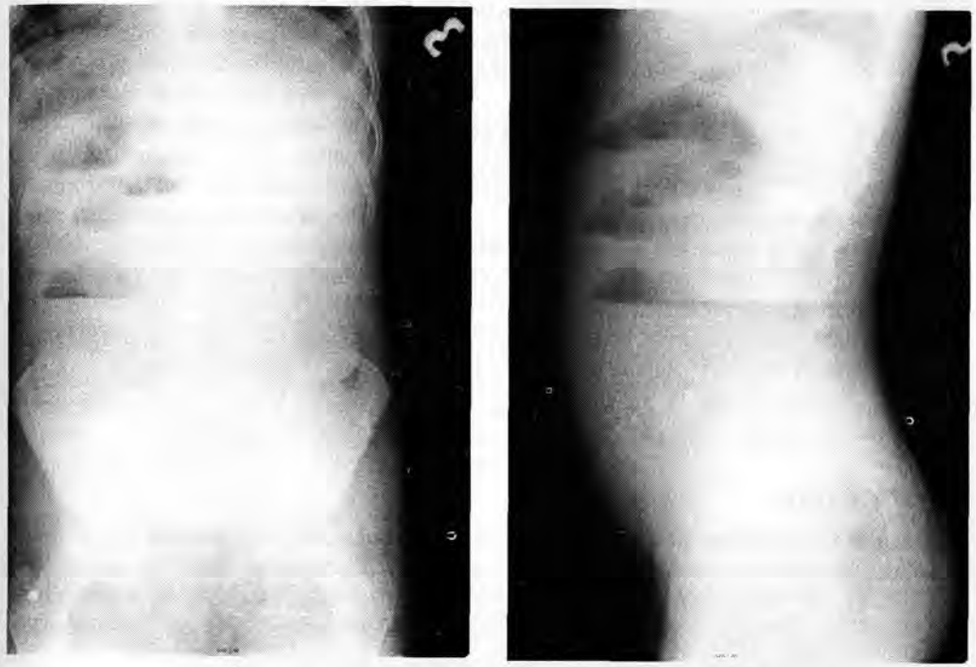


a b

Fig. 1: Aspect radiologic la 24 de ore de la internare (a - faţă, b - profil)

Examenul radiologic efectuat la 48 de ore după internare a relevat prezenţa unor nivele hidroaerice mari la nivelul colonului stîng şi abdomen opac în 1/2 inferioară, cu anse intestinale îngroşate şi aglutinate (Fig. 2).

Avînd în vedere însă starea generală bună a pacientului, intervenţia chirurgicală a fost temporizată pentru încă 24 de ore, interval în care s-a continuat monitorizarea clinică şi de laborator.



a b

Fig. 2: Aspect radiologic la 48 de ore de la internare (a - faţă, b - profil)

La 72 de ore de la internare, distensia abdominală persistă, drenajul nazo-gastric este abundent, cu caracter bilios, iar abdomenul prezintă matitate la percuţie în 1/3 inferioară ; examenul echografic demonstrează creşterea cantităţii de lichid liber intraperitoneal decliv. În aceste condiţii se decide realizarea intervenţiei chirurgicale. La deschiderea cavităţii abdominale prin laparotomie mediană supra- şi subombilicală se evacuează lichid sero-citrin în cantitate relativ mare şi se evidenţiază ansele intestinale intens dilatate. Se identifică apoi o bridă care uneşte ultima ansă ileală cu ombilicul, reprezentînd un vestigiu al canalului omfalo-enteric, şi la nivelul căreia se produceau volvularea ultimei anse ileale şi obstrucţia traiectului intestinal (Fig. 3). Se practică : devolvularea ansei ileale afectate, care clinic apare viabilă, extirparea bridei, enterectomie segmentară la nivelul de inserţie a bridei, anastomoză ileo-ileală termino-terminală într-un plan, lavaj peritoneal cu ser fiziologic şi drenajul cavităţii peritoneale cu un tub plasat în fundul de sac peritoneal.

Evoluţia postoperatorie a pacientului a fost favorabilă. Drenajul peritoneal a fost suprimat după 72 de ore, iar tranzitul intestinal a fost reluat în a 6-a zi postoperator. Pacientul a fost externat în a 8-a zi postoperator.

Fig. 3: Aspect intraoperator

DISCUŢII

Patologia chirurgicală pediatrică prin persistenţă de canal omfalo-enteric este relativ rară, dar această etiologie trebuie întotdeauna luată în consideraţie la un copil care se prezintă cu tablou clinic de hemoragie digestivă sau ocluzie intestinală (1, 4, 5, 8, 9). Cazul descris poate fi inclus în cadrul general al patologiei anexate viciilor de involuţie ale canalului omfalo-enteric, prezentînd o serie de particularităţi: vîrsta mare a copilului la care au apărut manifestări clinice asociate persistenţei de canal omfalo-enteric; coexistenţa tabloului clinic şi imagistic ocluziv cu o evoluţie clinică trenantă, cu stare generală bună şi menţinerea tranzitului intestinal pentru gaze; descoperirea incidentală a mecanismului ocluziv (ocluzie mecanică prin bridă) în decursul intervenţiei chirurgicale.

Concluzionăm că, deşi este rară, ocluzia intestinală prin prezenţa unei bride care reprezintă vestigiu al canalului omfalo-enteric trebuie luată în consideraţie în faţa oricărui tablou clinic de ocluzie intestinală, indiferent de vîrsta copilului.

BIBLIOGRAFIE

1. Burghele Th., *Patologie chirurgicală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1974, **5**: 294-301;
2. Dollander A., Fenard R., *Elements d'embryologie*, Edition Flammarion, Paris, 1970;
3. Fevre M., *Chirurgie infantile et orthopedie*, Edition Flammarion, Paris, 1967, **1**: 375-85;
4. Fufezan V., *Orientări diagnostice în patologia chirurgicală a sugarului*, Editura de Vest, Timişoara, 1993, 147-9, 166-9;
5. Goţia D.G., Pandeli C., Savu B., Murariu Isabela, Patologia mixtă a viciilor de involuţie a canalului omfalo-enteric, *Actualităţi în chirurgia şi ortopedia pediatrică*, 1999, **1**: 48-9;
6. Harrison R.G., *Clinical Embryology*, Academic Press, London, 1978;
7. Proca E., *Tratat de patologie chirurgicală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1986, 259-63;
8. Ravitch M.H., Welch H. J. et al, *Pediatric Surgery*, Year Book Medical Publishers, Inc., Philadelphia, 1993, **2**: 771-3
9. Saberay C., Zaharia B., Pesamosca A. şi colab., Diverticolul Meckel - studiu multicentric (786 de cazuri). Consideraţii anatomo-clinice şi terapeutice. Experienţa romană, *Actualităţi în chirurgia şi ortopedia pediatrică*, 1999, **1**: 20-6;
10. Tăişescu E., Pătraşcu E., Consideraţii embriologice asupra diverticulului Meckel, *Actualităţi în chirurgia şi ortopedia pediatrică*, 1999, **1**: 6-10.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

FACTORI DE RISC HEMORAGIPARI DIN CURSUL ANTIBIOTERAPIEI CU BETA-LACTAMINE

V. Ambăruş, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Clinica a III-a Medicală Cardiologică „I.Enescu"

HEMORRHAGIC RISK FACTORS DURING BETA-LACTAM ANTIBIOTICS THERAPY. (Abstract): Any type hemorrhagic manifestation may occur 12 hours to 5 weeks after the administration of beta-lactam antibiotics. The mechanisms of blood losses proved to be by: 1) immunologic thrombocytopenia (penicillins); 2) alteration of platelet functions (semisynthetic penicillins); 3) hypoprothrombinemia (cephalosporins). The risk factors for the occurrence of hemorrhage under beta-lactam antibiotics therapy are: concomitant administration of cytostatics for a neoplastic malignancy; b) acute or chronic renal failure; c) concomitant treatment for duodenal and gastric ulcer; d) malnutrition; e) dosage and duration of antibiotic administration. The frequency of bleeding under beta-lactams is not determined as yet. A severe case diagnosed at the III[rd] Medical Clinic of Iasi presenting spontaneous daily nasal bleedings that occurred 24 hours after the initiation of the treatment with cephalosporins (Kefurox) is presented. In this patient the risk factor was chronic renal failure. **Key words:** BETA--LACTAMS, BLEEDING, MECHANISMS, RISK FACTORS.

Tulburări hemoragipare apărute în cursul unui tratament cu antibiotice din clasa beta--lactaminelor au fost semnalate sporadic în trecut, dar au început să fie studiate începând din 1970. Din observaţile raportate s-a constatat că sângerările pot surveni la intervale de timp foarte diferite de la începutul tratamentului cu beta-lactamine, limitele fiind între 12 ore (9) până la 5 săptămâni (1). Cele mai frecvente manifestări hemoragipare sunt: epistaxisuri (3,4,5); peteşii (9) şi echimoze cutanate (1); hemoragii digestive (3,4,5), hematurii (4,5); sângerări anormale post-operatorii ale plăgilor chirurgicale (1,2,8). Cercetările au stabilit că mecanismele producerii sângerărilor în timpul tratamentului cu beta-lactamine sunt prin: 1) trombocitopenie de natură imunologică (penicilinele); 2) alterarea funcţiilor plachetare şi în special inhibarea agregării (penicilinele de semisinteză cu un alfa carboxilat pe nucleul beta-lactam: carbenicilina, tricarcilina, latamoxef);

3) „hipoprotrombinemie", antibioticul interferând cu sinteza factorilor plasmatici ai coagulării dependenţi de vitamina K (cefalosporinele posedând un substitut, metiltetrazolat pe nucleul cefem: cefamandol, cefotetan, cefoperazon).

Un caz deosebit care demonstrează această relaţie cauză-efect dintre beta-lactamine şi sângerări diagnosticat în Clinica a III-a Medicală Cardiologică „I. Enescu" Iaşi, a fost în octombrie 1998. (G.I. de 31 ani, sex masculin, şomer). El a fost diagnosticat de la naştere în Spitalul Clinic Fundeni Bucureşti cu defect septal ventricular (DSV) şi a evoluat fără complicaţii.

La 31 ani a fost internat în Clinica a III-a Medicală Iaşi (oct.1998) după 6 luni de la un debut simptomatologic prezentând: 1) *Subiectiv* - iniţial astenie fizică ce s-a accentuat progresiv, inapetenţă şi scădere ponderală 12 Kg în 6 luni; înaintea internării cu două săptămâni a apărut brusc junghi la baza hemitoracelui drept posterior, intens şi

prelungit, însoţit de tuse cu expectoraţie mucoasă, transpiraţii abundente nocturne iar după o săptămână s-a adăugat dispnee la eforturi fizice din ce în ce mai mici, edeme cianotice ale picioarelor şi gambelor; 2) *Obiectiv* - stare generală moderat alterată; subfebrilitate de 37,2°C; tegumente palide şi erupţie purpurică de tip vascular pe tegumentele gambelor; raluri crepitante la baza hemitoracelui drept posterior şi frecătură pleurală la acelaşi nivel dar anterior; bătaia vârfului inimii la 1 cm în afara liniei medio-claviculare spaţiul VI intracostal stânga; frecvenţa cardiacă 104/min; fremisment catar palpabil parasternal în spaţiul intercostal stâng II şi III; suflu holosistolic rugos gradul VI (perceput fără stetoscop la 20 cm) anterior de torace; hepatomegalie dureroasă la 4 cm sub rebordul costal; splenomegalie gradul 1 cu polul inferior palpabil la 1,5 cm sub rebordul costal stâng iar în inspir profund la 3 cm; 3) *Paraclinic* - a) ECG - axa electrică a inimii intermediară dar cu unda R hipervoltată în V_1, V_2, unda S profundă până în V_5 şi indicele Sokolov-Lyon 42 mm, frecvenţa cardiacă 104/min; b)radiografia toracică - cord global mărit de volum cu ICT = 0,58, opacitate neomogenă în 1/3 mijlocie dreaptă şi omogenă în 1/3 inferioară dreaptă; c) examenul bacteriologic al sputei pentru BK - absent; d) echocardiografia - DSV cu diametrul de 15 mm situat în porţiunea membranoasă cu gradient maxim VS - VD = 67 mmHg şi şunt stânga-dreapta, calcificări ale valvelor aortice, regurgitare aortică şi tricuspidiană gradul II, vegetaţii de 10 mm pe endocardul parietal al VD (pe traiectul de ejecţie al VD) şi pe orificiul arterei pulmonare; e) hemoculturile - negative şi testul ELISA pentru HIV - negativ; f) hematologic - Hb de 8,4 g% cu Ht = 25%, nr.Tr = 210.000/mmc, nr.GA = 8500/mmc cu PN = 76%; g) biochimic sanguin - ureea de 3 g/l, creatinina = 3,9 mg/dl, RA = 12 mEq/l, fibrinogenemia = 5 g/l; h) urina din 24 ore - volum de 800 ml, densitatea = 1008, proteinurie = 1,2 g/l, ureea = 8 g/l. Pe baza tabloului clinic şi paraclinic s-a precizat *diagnosticul* de: Insuficienţă cardiacă cronică globală congestivă pe fondul de DSV şi endocardită infecţioasă, complicată cu pneumonie secundară bacteriană dreaptă + pleurită parapneumonică şi insuficienţă renală cronică stadiul III. A fost instituit imediat tratamentul digitalo-diuretic şi antibiotic (iniţial - Penicilina G 10 milioane u.i./zi i.v., timp de două zile, înlocuite apoi cu o cefalosporină (Kefurox) 3 g/zi, i.v. (doză adecvată insuficienţei renale). După două zile de tratament cu Kefurox au apărut: numeroase echimoze cutanate pe toate segmentele corpului (mai întinse în jurul venopuncţiilor); epistaxisuri abundente spontane bilateral şi repetate zilnic; hematurie microscopică peste 10.000/min şi alungirea timpului de sângerare (TS) la 7 minute. A fost necesară efectuarea tamponamentului nazal prin meşare compresivă şi administrare de hemostatice vasculotrope (Etamsilat 4 fiole/zi, i.v.). După o săptămână nu s-a ameliorat din nici un punct de vedere ci dimpotrivă - insuficienţa renală s-a agravat, motiv pentru care bolnavul a fost transferat cu uremie în Clinica Nefrologică Iaşi pentru dializă extrarenală, unde a decedat după două zile.

COMENTARII

Cele mai documentate cercetări, ştiinţifice privind sângerările declanşate de tratamente antibiotice cu beta-lactamine au fost publicate în literatura medicală de McClure şi col.(9) în 1970, Brown Ch şi col.(3) în 1974 şi 1975 (4), Haburchak D.R. şi col.(8) şi Cazenave J.P. şi col.(6) în 1977, Beguand B şi col.(2) în 1985, Brown R.B.şi col.(5) în 1986, Fass R.J. şi col.(7) în 1987, Lecompte T.D. şi col.(10) în 1997.

Frecvenţa apariţiei sângerărilor în timpul tratamentelor cu beta-lactamine nu a fost încă precizată. În ceea ce priveşte *intensitatea sângerărilor* s-a constatat că este gravă

excepţional de rar. Evoluţia gravă clinică şi biologică a cazului nostru spre uremie s-a datorat evident endocarditei infecţioase, iar hemoragiile au avut rolul de precipitare a insuficienţei cardiace şi a insuficienţei renale. La toate cazurile cu sângerări induse de beta-lactamine s-a constatat *alungirea timpului de sângerare* (TS), fie din cauza scăderii numărului de trombocite, fie prin alterarea funcţiilor acestora (la cazul nostru TS = 7 minute). Uneori (1) s-a constatat că sub beta-lactamine s-a produs alungirea TS (preoperator) dar fără manifestări clinice hemoragipare. Dacă structura chimică a beta-lactaminelor ar fi responsabilă de producerea sângerărilor atunci înseamnă că la toţi pacienţii trataţi cu asemenea antibiotice ar trebui să apară tulburări hemostatice. Cum acestea însă apar numai în anumite situaţii, înseamnă că trebuie să coexiste *factori de risc* adjuvanţi. Cercetătorii au încercat să identifice aceşti factori prin stabilirea de corelaţii între beta-lactamine şi diverşi parametri. Cele mai importante studii în această privinţă au fost efectuate de Fass R.J. şi col.(7) pe 156 de pacienţi şi de Brown R.B. şi col.(5) pe 1.493 de pacienţi spitalizaţi pentru diverse infecţii şi trataţi cu beta-lactamine. În ambele cercetări s-a efectuat la fiecare pacient numărarea trombocitelor, TS şi timpul de protrombină înaintea tratamentului cu antibiotic şi apoi la câte 3 zile pe tot parcursul tratamentului. Alungirea TS şi apariţia de sângerări sub beta-lactamine s-au observat la pacienţii la care coexistă următoarele conjuncturi, conside-rate factori de risc: a) tratament concomitent cu citostatice pentru o afecţiune neoplazică malignă (7); b) insuficienţă renală acută sau cronică (5); c) tratament concomitent antiulceros gastric sau duodenal (5); d) malnutriţie (5); e) doza şi durata administrării antibioticului (7).

Cazul descris de noi este edificator pentru rolul insuficienţei renale ca factor de risc major în producerea de sângerări sub beta-lactamine prin alterarea funcţiilor plachetare, demonstrat de alungirea TS. Brown (3), Haburchak (8) şi Alexander (1) au studiat influenţa beta-lactaminelor asupra funcţiilor plachetare in vitro. Ei au constatat că în prezenţa beta-lactaminelor se produce inhibiţia agregării plachetare în timpul stimulărilor cu inductori ca de exemplu ADP, colagen, adrenalină, dar acest efect antiagregant este diferit faţă de cel produs de aspirină sau ticlopidină. Mecanismul intim antiagregant plachetar al beta-lactaminelor rămâne să fie precizat de cercetări viitoare deoarece in vivo acest efect se produce numai în condiţiile coexistenţei factorilor de risc amintiţi. Cazenave (6) consideră că efectul antiagregant plachetar al beta-lactaminelor se produce prin interferenţa antibioticului la nivelul receptorilor de membrană plachetari dar nu a individualizat receptorii respectivi. Mai rămâne să fie descoperiţi în viitor parametrii bioumorali patologici din insuficienţa renală care favorizează efectul antiagregant plachetar al beta-lactaminelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander D.P., Russo M.E., Fohrman D.E. and Rothstein G.: Nafcillin - induced platelet dysfunction and bleeding. *Antimicrob.Agents Chemother.*, 1983, 23, 59-62.
2. Bégaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier G.: Imputabilité des effects inattendus ou toxiques des mèdicaments. *Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie*, 1985, 40, 111-115.
3. Brown Ch., Natelson E.A.,Bradshaw M.W., Williams T.W., Alfrey C.p.: The hemostatic defect produced by carbenicillin. *N.Engl J. Med.*, 1974, 291, 265-270.
4. Brown Ch., Natelson E.A., Bradshaw M.W., Alfrey C.P., Williams T.W.: Study of the effects ticarcillin on blood coagulation and platelet function. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1975, 7, 652-657.
5. Brown R.B., Klatr J., Lemeshow L., Teres D., Pastides H., Sands M.: Enhanced bleeding within a defined population of 1493 patients. Arch.Intern.Med., 1986, 146, 2159-2164.

6. Cazenave J.P., Guccione M.A., Packam M.A.and Mustard J.F.: Effects of cephalothin and penicillin G on platelet function in vitro. *Br.J.Haematol.*, 1977, 35, 135-152.
7. Fass R.J.,Copelan E.A., Brandt J.T., Moeschberger M.L. and Ashton J.J.: Platelet - mediated bleeding caused by broad - spectrum penicillins. *J.Infect. Dis.*, 1987, 155, 1242-1248.
8. Haburchak D.R., Head D.R., Everett E.D.: Postoperative hemorrhage associated with carbenicilin administration. *Am.J. Surg.*, 1977, 134, 630-634.
9. McLure P.D., Casserly J.G., Mousier C., Crozier D.: *Carbenicillin - induced bleeding disorder.* Lancet, 1970, 11, 1307-1308.
10. Lecompte T.D., Hanesse B., DeMaistre E., Caraman P.L., Hulin C., Popelard F., Lecompte T., Canton P., Royer R.J.: Beta-lactamines et saignements. *Ann. Méd.de Nancy et de l'Est*, 1997, 36, 117-119.

NOUTATE

DIPIRIDAMOLUL PLUS ASPIRINA IN BOLILE CEREBROVASCULARE

O problemă clinică dificilă este aceea a metodelor de prevenire a stroke-ului, mai ales după publicarea în 1987 a concluziilor lui Fitzgerald, care afirma că nu există un raport bine stabilit pentru utilizarea dipiridamolului ca un medicament antiplachetar în arterioscleroză. Recent cel de-al doilea studiu complex pe o perioadă de doi ani publicat de Societatea Europeană pentru prevenirea stroke-ului (Second European Stroke Prevention Study,ESPS-2) a arătat o reducere a riscului de accident vascular cu 23% în Stroke-ul cerebral şi 27% în Stroke-ul nonfatal prin combinaţia de dipiridamol 200mg x 2/zi cu aspirină 25mg x 2/zi. Janet L. Wilterdink şi Donald Easton cercetând 14 studii publicate după 1987 privind efectul dipiridamolului plus aspirină, sau numai aspirină singură, cu aplicarea de placebo în prevenirea stroke-ului găsesc diferenţe în evaluarea procentului de eficienţă deoarece, apreciază autorii de mai sus, nu se iau în considerare în studiile efectuate faptul că există diferenţe între stroke-ul miocardic (infarctul miocardic) şi stroke-ul cerebral. Infarctul miocardic este cauzat de o ruptură bruscă a unei plăci ateromatoase cu tromboză consecutivă în circulaţia coronariană. Infarctizarea cerebrală are caracteristici patofiziologice heterogene. Pe de altă parte, dozele utilizate în diversele studii efectuate au fost variate; de la 25mg/zi la 150mg/zi şi până la 1300mg/zi pentru aspirină şi 150mg/zi sau 225mg/zi până la 300mg/zi pentru dipiridamol. In concluzie, Janet L Wilterdink şi Donald Easton confirmă eficienţa dipiridamolului plus aspirina în prevenirea stroke-ului ischemic cu 200mg dipiridamol şi 325mg aspirină, în procent de 23% pentru stroke-ul cerebral şi 27% pentru stroke-ul nonfatal. Tratamentul cu agenţi antitrombotici pentru prevenirea stroke-ului, este necesară deoarece toţi pacienţii arterosclerotici au un risc crescut de a evolua spre stroke cerebral, infarct miocardic sau moarte de cauză vasculară. (Janet L. Wilterdink, Donald Easton, *Arch. Neurol.*, 56, 1999).

Aurora Constantinescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 3

SINDROMUL GOLDENHAR LA ADULT

F. Mitu*, M. Voloşciuc, Magda Mitu*, Cătălina Arsenescu***, Oana Arhire****, G.I. Pandele*,M. Covic****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica a VI-a Medicală
**Centrul de Genetică medicală - Spitalul Clinic de Copii Iaşi
***Centrul de Cardiologie
****Radiologie - Spitalul de Recuperare

GOLDENHAR SYNDROME (Abstract): The paper presents the case of a 43 year old female patient with plurimalformative syndrome (facio-auriculo-vertebral syndrome), distinguished by alterations of the skeleton, face, senzorial organs and the heart. The syndrome is dominant at young ages and scarce at adults, and the explanation of the favorable evolution could be the lack of severe visceral or central nervous system involvement. The peculiar anomalies of this case are: asymmetric face, epibulbar dermoid, dysplastic ears, auricular tags, conductive and sensorineural deafness, fusion of vertebrae, hemivertebrae, ventricular septal defect. **Key words:** GOLDENHAR SYNDROME, FACIO-AURICULO-VERTEBRAL SYNDROME.

PREZENTAREA CAZULUI

Bolnava S.C., 43 ani, se internează la Clinica a VI-a Medicală, Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi pentru dispnee de efort, palpitaţii, edeme la membrele inferioare. Debutul bolii a fost în urmă cu 6 ani, când a fost diagnosticată cu hipertensiune arterială şi o deformare a coloanei vertebrale şi a toracelui; de patru ani se instalează insuficienţa respiratorie cronică, cu caracter progresiv şi evoluţie spre cord pulmonar cronic.

Examenul fizic relevă o hipostatură marcată (138 cm), obezitate gr.II (IMC = 34); dismorfie cranio-facială şi o deformare toracică severă. Pacienta prezintă un craniu brahicefal şi o *asimetrie facială* prin dezvoltarea mai redusă a hemifaciesului drept (structurile osoase sunt mai şterse); urechile sunt mici, mai jos implantate şi prezintă *apendici/ tuberculi prearriculari*, bilateral (Fig. 1). Fantele palpebrale sunt mai înguste, în special OD; în regiunea infero-temporală a scleroticii se observă bilateral mici tumori (cca 8 mm în diametru), albicioase, interpretate ca *dermoide epibulbare*. În regiunea orală se notează macrostomie, absenţe dentare (mandibular drept), malocluzie dentară, palat îngust şi probabil insuficienţă velofaringiană (vorbire uşor nazonantă). Gâtul este scurt. Toracele este asimetric, cu cifoscolioză dextro-convexă şi bombarea importantă a hemitoracelui drept. Membrele sunt de aspect normal. La examenul pe aparate şi sisteme notăm: raluri subcrepitante bazal, bilateral, suflu sistolic IV/VI mezocardiac, în „spiţă de roată", însoţit de freamăt la palpare, zgomot 2 accentuat în focarul pulmonarei, suflu sistolic II/VI tricuspidian, semn Harzer; jugularele sunt turgide; TA = 150/100 mmHg, FC = 110/min. SNC şi dezvoltarea intelectuală par normale. La examenul organelor de simţ: hipoacuzie bilaterală.

Anamneza familială nu relevă rude cu anomalii congenitale. Ambii părinţi sunt decedaţi: remarcăm faptul că mama pacientei a fost diagnosticată la 23 de ani cu *DZID*.

Fig. 1. Facies particular: dermoide epibulbare, tuberculi preauriculari, gât scurt, păr jos implantat.

Examenul radiologic arată anomalii scheletice multiple: atipia articulaţiilor temporo-mandibulare (deformarea şi turtirea condilului mandibular), agenezia sinusului maxilar drept (Fig. 2); blocuri vertebrale multiple, bivertebrale (cervicale şi toracale) cu aspect de blocuri congenitale (înălţime normală a corpilor vertebrali fuzionaţi şi rudimente discale), hemivertebre toracale mijlocii (Fig. 3); deformare toracală secundară severă: cifoscolioză cu dublă curbură toracală, hipoplazii ale arcurilor costale postero-superior drept; cutia toracică deformată, cu spaţiile intercostale drepte micşorate şi arii pulmonare reduse dimensional.

Fig. 2. Radiografie craniană de faţă: agenezia sinusului maxilar drept, asimetria mandibulei.

Probele ventilatorii confirmă insuficienţa respiratorie severă, de tip restrictiv (CV = 40%, VEMS = 43%, IT = 83%).

Electrocardiograma indică hipertrofie atrială dreaptă.

La *examenul ecocardiografic* se relevă mic *defect septal interventricular* în septul membranos, vizualizat la examenul Doppler, iar examenul ecocardiografic de contrast confirmă defectul şi evidenţiază efect de contrast negativ în VD prin şunt stânga - dreapta şi intermitent un mic şunt dreapta - stânga; gradient maxim la nivelul şuntului interventricular = 17 mmHg, velocitate maximă = 2m/sec; *insuficienţă tricuspidiană* gradul I Doppler, gradient sistolic maxim la tricuspidă = 9,4 mmHg, velocitate maximă = 1,53 m/sec, presiunea sistolică la nivelul arterei pulmonare = 20 mmHg (Fig. 4).

Fig. 3. Radiografie de coloană cervicală: blocuri vertebrale congenitale, scolioză şi asimetria toracelui.

Fig. 4. Ecocardiografie de contrast: defect septal ventricular.

Examenul O.R.L. confirmă modificările somatice şi hipoacuzia mixtă bilaterală moderată. *Examenul fundului de ochi* constată angiopatie hipertensivă stadiul I. *Ecografia abdominală* exclude malformaţii organice; *explorarea neurologică şi psihiatrică* nu relevă modificări semnificative.

În *concluzie,* pacienta prezenta o dismorfie facială, o deformare severă a toracelui şi coloanei vertebrale ce generează insuficienţă respiratorie cronică severă de tip restrictiv, o malformaţie cardiacă (DSV) asociată cu insuficienţă tricuspidiană. Existenţa unor *anomalii congenitale multiple* a impus un consult genetic. Pe baza asimetriei faciale, modificărilor auriculare (microtie şi tuberculi pretragieni) şi oculare (dermoide epibulbare), la care se adaugă malformaţiile vertebrale şi cardiacă - specialiştii au optat pentru diagnosticul de **sindrom Goldenhar sau oculo-auriculo-vertebral**. Ca diagnostic diferenţial au fost luate în discuţie: *sindromul Townes Brocks, sindromul branhio-oto-renal şi asociaţia VATER* care au fost excluse deoarece pacienta nu prezenta anomalii ale membrelor , în special ale policelui, malformaţii renale, anale.

Sindromul Goldenhar reprezintă forma severă a unui spectru fenotipic complex şi heterogen denumit **spectru oculo-auriculo-vertebral** (SOAV)(1). Forma cea mai comună a acestui spectru este *microsomia hemifacială* (sinonime: sindromul primului/al doilea arc branhial, disostoză oto-mandibulară, displazie auriculo-bronhogenică), caracterizată prin anomalii variate de dezvoltare auriculară, orală şi mandibulară, ce implică (sau sunt mai intense) o parte a feţei.

Sindromul Goldenhar are în plus anomalii vertebrale şi dermoide epibulbare (2); de aici a derivat şi termenul *displazie oculo-auriculo-vertebrală* şi mai târziu, denumirea întregului spectru.

Manifestările SOAV sunt *numeroase şi variabile*, ca număr şi intensitate; în aceste condiţii se pune problema *criteriilor minime/obligatorii de diagnostic*. Deşi nu există un acord general, mulţi autori (3-8) cred că *microtia/anomaliile unilaterale ale urechii şi apendicii preauriculari* ar reprezenta elementele obligatorii de diagnostic. La capătul opus de severitate s-ar afla sindromul Goldenhar (10% din toate cazurile SOAV) (7). De subliniat că modificările fenotipice nu sunt limitate la structurile faciale: în SOAV se pot întâlni anomalii cardiace (20), renale, scheletice, malformaţii ale SNC ş.a. (1,4,9-11).

Frecvenţa medie a SOAV a fost apreciată la 1:5600 nou născuţi (5,12) dar unii autori (13,14) cred că incidenţa SOAV este de 4-5 ori mai mică. Raportul bărbaţi/femei este de 3:2 iar afectarea părţii drepte este ceva mai frecventă ca a celei stângi (15).

Cele mai multe cazuri de SOAV sunt sporadice dar au fost raportate şi cazuri familiale (1-2%) cu transmitere autosomal dominantă (21) sau autosomal recesivă (4). Aceste date pledează pentru o *heterogenitate etiologică* (teratogeni, anomalii cromosomiale, mutaţii genice, tulburări de dezvoltare).

Patogenia SOAV poate implica una din următoarele ipoteze: disrupţie vasculară (2, 16); afectarea teratogenă (diabet zaharat, acid retinoic, pirimidonă, talidomidă) (12, 17) a arcurilor branhiale; tulburări de migrare sau interacţiune a celulelor crestei neurale (12). Constelaţia anomaliilor faciale sugerează că afectarea caracteristică SOAV se produce în zilele 30-45 de gestaţie; totuşi, asocierile frecvente cu malformaţii ale SNC şi diferitelor viscere indică o perturbare mai precoce şi încadrează SOAV în grupul *defectelor de blastogeneză ale câmpului median.*

Diagnosticul pozitiv se bazează pe asocierea celor trei tipuri caracteristice de anomalii: oculare, auriculare şi vertebrale, cu o expresivitate variabilă (12).

Asimetria facială devine mai evidentă în timp şi este determinată de structurile osoase (maxilar, malar, temporal, ram ascendent mandibulă şi condil) ce sunt mai reduse şi mai şterse. Deşi aceste structuri pot fi afectate bilateral (10-35% din cazuri) ele sunt mai accentuate pe o parte (mai frecvent - 60% - la dreapta).

Anomaliile oculare sunt variate ca intensitate: de la anoftalmie/microftalmie până la blefaroptoză sau îngustarea fantei palpebrale. Tumorile epibulbare (dermoide sau lipodermoide) (35%) sunt localizate mai frecvent în partea inferotemporală a limbusului şi pot fi unilaterale (mai frecvent) sau bilaterale ; se corelează ca lateralitate cu apendicii cutanaţi. Deseori pacienţii prezintă şi alte anomalii oculare, ceea ce impune o evaluare atentă de către specialişti.

Anomaliile auriculare (65%) sunt şi ele de intensitate variabilă (de la anotie la urechi uşor dismorfice) şi se asociază constant cu apendici/tuberculi/fosete preauriculare sau pe linia tragus - comisura gurii. Mai rar se întâlneşte surditate de percepţie sau transmisie. Se consideră că anomaliile auriculare sunt obligatorii pentru diagnostic (15).

Afectările scheletice sunt frecvente interesând oasele faciale, articulaţia temporo-mandibulară, orbită şi evident, *coloana vertebrală* (35%) şi uneori toracele: fuziuni sau anomalii ale vertebrelor, scolioză, spina bifidă, anomalii costale etc. Au fost raportate şi anomalii craniene sau radiale (10%), precum şi picior stâmb congenital equino-varus (20%).

Manifestările orale (macrostomie/pseudomacrostomie, despicături LMP, anomalii dentare, insuficienţă velo-faringiană etc.) sunt relativ frecvente (circa 1/3 cazuri) (12).

La circa jumătate din pacienţii cu SOAV sunt *afectări în alte sisteme*, mai ales dacă

anomaliile faciale sunt mai severe (5). Frecvent este implicat SNC, prin diferite tipuri de malformaţii (evidente deseori numai la CT) şi uneori (5-10%) retard mintal variabil; de asemenea, sunt prezente malformaţii congenitale de cord (5-58% din pacienţi), dar nici o anomalie nu este caracteristică (mai frecvent DSV, TF) (4, 8, 12, 15). Mult mai rar sunt semnalate malformaţii pulmonare, renale, digestive.

Diagnosticul diferenţial al SOAV se impune datorită faptului că afecţiunea este fenotipic variabilă şi cauzal heterogenă (12, 19). Diferite sindroame plurimalformative (sindrom Townes-Brocks, sindrom branhio-oto-mandibular, disostoza mandibulo-facială sau acro-facială, sindrom oculo-auriculo-fronto-nazal, sindrom oculo-cerebro-cutanat etc.) sau asociaţii malformative (VATER, CHARGE, MURCS) au *suprapuneri fenotipice* cu SOAV fapt ce impune o evaluare atentă şi completă a pacientului şi o analiză riguroasă a datelor. În absenţa unui marker genetic diagnosticul diferenţial este uneori dificil iar diagnosticul final are evident un grad de incertitudine.

În cazul prezentat, ***diagnosticul de sindrom Goldenhar*** se poate susţine cu un grad mare de certitudine, datorită asimetriei faciale (reliefuri mai şterse pe partea dreaptă, cu hipoplazie mandibulară dreaptă), microtiei şi tuberculilor pretragieni (bilateral), dermoidelor epibulbare (bilateral) şi anomaliilor vertebrale şi toracice. Deformarea toracică produce disfuncţia ventilatorie severă, hipertensiune pulmonară secundară şi posibilitatea evoluţiei spre cord pulmonar cronic. Pacienta asociază DSV mic şi insuficienţă tricuspidiană (care probabil nu au influenţat semnificativ evoluţia manifestărilor), o HTA uşoară, precum şi surditate mixtă. Nu au fost remarcate afectări evidente clinic ale SNC şi nervilor cranieni, retard mintal sau alte anomalii viscerale (inclusiv la ecografie).

Vento şi colab au introdus scorul OMENS referitor la orbită, mandibulă, ureche (ear), nervi cranieni şi ţesuturi moi (soft), în care severitatea anomaliilor este gradată de la = (normal) la 3 (cel mai sever). Pacienţii cu scoruri OMENS mari au defecte structurale extracardiace. Bolnava realizează un scor OMENS 8 (orbită-2, mandibulă-3, ureche-3, nervi cranieni-0, ţesuturi moi-0). Etiologic, opiniem că este vorba de un caz sporadic de SOAV deoarece pacienta nu relatează rude de gradul I cu manifestări similare; nu excludem însă prezenţa unor microforme sau a unei manifestări oligosimptomatice, pe care nu le-am evidenţiat prin imposibilitatea examinării lor. Semnalăm faptul că mama pacientei a avut DZID tratat de la 23 de ani, afecţiune citată ca fiind un factor teratogen ce ar putea explica apariţia SOAV.

SOAV este mai frecvent diagnosticat la copii. Cazul nostru nu a fost identificat în copilărie fie datorită unei evaluări mai superficiale, fie datorită necunoaşterii semnelor SOAV de către practicieni. Prognosticul pacientei este determinat de hipertensiunea pulmonară secundară şi evoluţia spre cord pulmonar cronic. Tratamentul va viza cu precădere aceste manifestări.

BIBLIOGRAFIE

1. Cohen MM Jr et al: Oculoauriculovertebral spectrum: An updated critique. *Cleft Palate J.* 26: 276-286,1989.
2. Gorlin RJ et al.: Oculoauriculovertebral dysplasia, *J. Pediatr.* 63: 991-999,1963.
3. Bennum RD et al: Microtia: Amicroform of hemifacial microsomia. *Plast Reconstr. Surg* 76: 859-863,1985.
4. Gorlin RJ et al: Oculoauriculovertebral dysplasia, in *Syndromes of the Head and Neck*, ed. 2, McGraw-Hill, New York, 1976, pp. 546-552.
5. Grabb WC: The first and second branchial arch syndrome. *Plast Reconst Surg* 36: 485-508,1965.

6. Melnick M, Myrianthopoulos NC: *External Ear Malformations: Epidemiology, Genetics and Natural History,* Alan R. Liss, New York, 1979,p.21.
7. Rollnick BR,Kaye CI: Hemifacial microsomia and variants: Pedigree data, *Am. J. Med. Genet,* 15:233-253,1983.
8. Tenconi R., Hall B.D.: Hemifacial microsomia: Phenotypic classification, clinical implications and genetic aspects, in *Treatment of Hemifacial Microsomia,* Harvold EP(ed), Alan R. Liss, New York, 1983, pp 39-49.
9. Herman J., Opitz J.M.: A dominantly inherited first arch syndrome, *Birth Defects* 5(2): 110-112, 1969.
10. Opitz jm, Faith GC: Visceral anomalies in an infant with the Goldenhar syndrome, *Birth Defects* 5(2): 104-105,1969.
11. Pashayan H et al : Hemifacial microsomia: Oculo-auriculo-vertebral dysplasia. A patient with overlapping features, J. Med. Genet. 7:185-188,1970
12. Gorlin R.J., Cohen M. M. Jr., Levin L.S.: Branchial Arch and Oro-Acral Disoders in *Syndromes the Head and Neck,* Oxford Univ. Press., New York, 1990, 642-649.
13. Stoll C.: Discordance for skeletal and cardiac defect in monozygotic twins, *Acta Genet. Med. Gemellol* 33:501-504,1984.
14. Melnick M.: The etiology of external ear malformations and its relation to abnormalities of the middle ear, inner ear and other organ systems, Birth Defects 16(4):303-331,1980.
15. Rollnick B.R. et al.: Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: Phenotypic characteristics of 294 patients, *Am J. Med. Genet.* 26:361-375,1987.
16. Paswillo D.: Otomandibular deformity: Pathogenis as a guide to reconstruction, *J. Maxillofac Surg.* 2:64-72,1974.
17. Ide CH. et al: Familial facial dysplasia, *Arch. Ophthalmol.*,84:427-433,1970.
18. Wilson GN: Cranial defects in Goldenhar"s syndroma, *Am. J. Med. Genet.* 14:435-443,1983.
19. Rollnick B.R.,: Oculoauriculovertebral animaly: Variability and causal heterogeneity, *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 4:41-53,1988.
20. Nakajima H., Goto G. et al.: Goldenhar syndrome associated with various cardivascular malformations, *Japonese Circulation Journal,* 62(8):617-620, 1998.
21. Stoll C., Viville B., et al: A family with dominant oculoauriculovertebral spectrum, *Am. J. Med. Gen.* 78(5): 345-349,1998.

NOUTATE

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL AGENŢILOR ANTITUBULINICI UTILIZAŢI ÎN TERAPIA ANTITUMORALĂ

Deşi este cunoscut faptul că agenţii antitubulinici blochează diviziunea prin inhibarea fusului de diviziune, mecanismul lor de acţiune nu este clar. Abordarea clasică susţine că alcaloizii de vinca depolimerizează microtubulii crescând tubulina liberă în citosol, în timp ce taxanii stabilizează microtubulii şi cresc masa microtubulară. Potrivit acestei ipoteze, cele două clase de agenţi sunt antagoniste. Date recente sugerează contrariul: ambele clase de agenţi au mecanism similar de acţiune. Astfel, s-a evidenţiat faptul că vinblastina reduce dinamica microtubulilor fără să modifice semnificativ lungimea acestora. Acelaşi efect îl are şi paclitaxelul la doze mici. În privinţa interacţiunii agenţilor care leagă tubulina cu microtubulii, importantă pare a fi dinamica crecută sau scăzută a microtubulilor şi nu starea lor polimerizată sau depolimerizată. Astfel, în măsura în care alcaloizii de vinca şi taxanii acţionează sinergic ca agenţi antitumorali ei pot fi administraţi terapeutic în combinaţie. (C. Dumontet şi B.I. Sikic, *J. Clin. Oncolog.*, 1999, 17,3, 1061-1070)

Tiberiu Mustaţă

BOALA CASTLEMAN. DISCUŢII ÎN RELAŢIE CU UN CAZ CLINIC

C. Dănăilă*, Maria Sultana Mihailovici**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
* Clinica de Hematologie
** Catedra de Anatomie Patologică

CASTLEMAN'S DISEASE (Abstract): Castleman's disease, also called angiofolicular hyperplasia was first described as a distinct entity by Castleman et al in 1956. Now there are described two forms, a localised and a multicentric one. All forms of disease share the same histopatological features with a highly characteristic angiofollicular lymphoid hyperplasia which is either hyalinovascular or plasmocytic. The clinical and biological signs are varied and heterogeneous. The disorder is of unknown origin, but interleukin 6 plays a central part in this disease. Despite the benignity of this «prelymphoma state», an agressive course with poor prognosis occur usually in the multicentric form. We report a case of Castleman's disease, multicentric variant. This case provides the oportunity for discussing many aspects of this atypical lymphoproliferative disorder. **Kew words**: LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS, ANGIOFOLICULAR HYPERPLASIA

Boala Castleman, denumită şi hiperplazia angiofoliculară, a fost descrisă ca entitate distinctă de către Castleman şi col. în 1956. De la prima sa descriere ca o masă mediastinală izolată, adesea asimptomatică, a fost individualizată ulterior şi o variantă multicentrică cu manifestări heterogene, adesea considerată ca o stare prelimfomatoasă, cu prognostic rezervat. Unitatea celor două variante este dată de aspectul histopatologic. Etiologia rămâne «misterioasă», dar se pare că interleukina 6 joacă un rol central.

CAZ CLINIC

Un pacient în vârstă de 69 ani, se internează în ianuarie 1997 pentru astenie, fatigabilitate, sindrom febril prelungit (pînă la 39°C), transpiraţii abundente, predominant nocturne, prurit generalizat, inapetenţă, scădere în greutate (aproximativ 5 kilograme), dureri la baza hemitoracelui stâng şi apariţia unor poliadenopatii, tablou instalat insidios cu aproximativ şase săptămâni înainte de internare.

Pacientul a fost diagnosticat în 1944 cu chist hidatic cu localizare pulmonară şi splenică pentru care s-a adoptat o cură chirurgicală (inclusiv splenectomie). El provine din mediul rural, este pensionar. Este nefumător, consumă ocazional băuturi alcoolice, iar ancheta toxică nu decelează expuneri la toxice profesionale, agricole, domestice sau medicamentoase.Examenul obiectiv pune în evidenţă poliadenopatie generalizată, cu ganglioni de consistenţă fermă, mobili, nedureroşi şI de dimensiuni variabile - de la 1 cm în diametru (laterocervical şi supraclavicular), până la blocuri ganglionare de 10/10 cm (axilar bilateral). Examenul abdominal relevă o hepatomegalie palpabilă la 4-5 cm sub rebordul costal.

Investigaţiile hematologice, imunologice şi biologice au evidenţiat o anemie moderată cu Hb de 10 g/dl, asociind leucocitoză de 16 900/mm^3 cu limfo-monocitoză şi trombocite de 250 000/mm^3 şi modificări ale profilului proteinogramei serice cu hipoalbuminemie (20 g/l) şi hiperglobulinemie (37 g/l) cu bloc beta-gamma, confirmat şi de imunelectroforeză prin creşterea imunoglobulinelor G (4 480 mg/dl).

Radiografia toracică nu decelează adenopatii hilare sau mediastinale. Echografia abdominală confirmă hepatomegalia cu aspect granular hiperechogen şi absenţa splinei, dar nu pune în evidenţă adenopatii profunde (cu limitele de rigoare ale acestei metode).

În contextul acestui tablou care sugerează un sindrom limfoproliferativ, se practică o biopsie ganglionară completată de un bilanţ al măduvei osoase hematoformatoare cu mielogramă şi biopsie osoasă. Examenul medular arată o măduvă cu celularitate relativ săracă. Hematiile se aşează în fişicuri. Seria eritrocitară este foarte slab reprezentată, cu precursori reduşi cantitativ. Seria granulocitară este scăzută cantitativ, dar eficientă maturativ. Seria megakariocitară este parţial plachetogenă. Se remarcă prezenţa unei infiltraţii plasmocitare de aproximativ 10%, cât şi prezenţa de numeroşi osteoblaşti. Se remarcă prezenţa unor celule cu aspect reticular.

Examenul histologic al produsului biopsic evidenţiază o hiperplazie limfoidă angiofoliculară cu bogată infiltraţie plasmocitară (Fig 1, 2), permiţând stabilirea diagnosticului de: **boală Castleman forma multicentrică plasmocitară.**

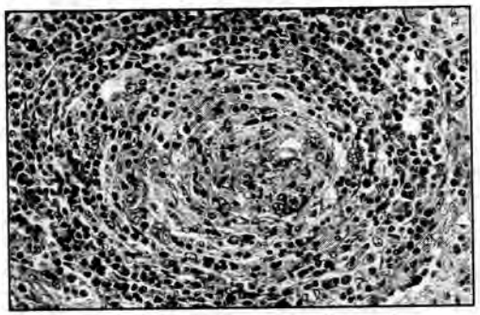


Fig. 1. Boala Castleman tip plasmocitar - pseudofoliculul

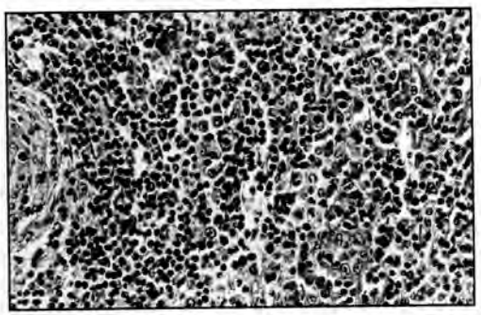


Fig. 2. Boala Castleman - aria interfoliculară cu numeroase plasmocite mature policlonale

Pacientului i se administrează o cură de Vincristin 1,5mg în ziua I-a asociată cu Prednison 100 mg/zi în zilele I-V, cu evoluţie favorabilă, instalarea afebrilităţii, diminuarea moderată de volum a maselor ganglionare, ameliorarea stării generale. Evoluţia ulterioară, în ambulator, a fost iniţial favorabilă, ulterior semnele şi simptomatologia reapar, iar pacientul revine la trei săptămâni de la externare. Examenul clinic arată aceleaşi elemente, iar investigaţiile paraclinice dau rezultate comparabile cu prima internare. Se practică o nouă biopsie ganglionară (axilară) care arată acelaşi aspect histopatologic. Cu această ocazie, se practică şi un imunomarcaj pentru lanţurile usoare ale imunglobulinelor de pe suprafaţa plasmocitelor arătând o netă predominanţă a lanţurilor **lambda** (Fig. 3).

Se obţine un nou răspuns favorabil la corticoterapie (40 mg/zi, 10 zile). Pacientul decedează, însă, două săptămâni mai târziu, la domiciliu. Nu suntem în posesia unor informaţii ce privesc cauza decesului.

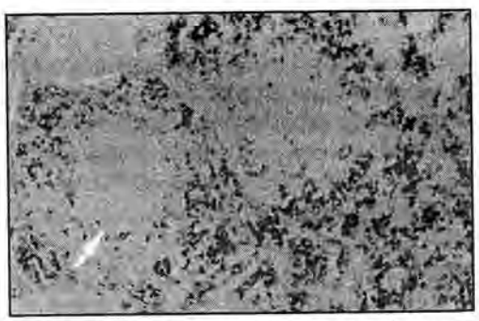


Fig 3. Boala Castleman - imunomarcaj pentru lnţuri uşoare, cu predominanţă lambda

Boala Castleman sau hiperplazia angiofoliculară face parte alături de limfadenopatia angioimunoblastică, limfoproliferările ce survin la pacienţii cu transplant de organ şi proliferările imunoblastice policlonale, din grupul de boli limfoproliferative atipice sau de graniţă între benign şi malign. Aceste patologii reprezintă proliferări limfoide, probabil iniţial reactive, dar insuficient controlate de un sistem imunitar deficient, ceea ce permite apariţia de clone celulare. În aceste clone pot apare anomalii cromozomiale cu eventuala implicare a unor oncogene sau antioncogene şi posibila evoluţie spre malignitate (conform teoriei multi-etape de apariţie a clonelor maligne).

Hiperplazia angiofoliculară a fost individualizată ca entitate clinico-patologică în 1956 de către **Castleman** care publică 13 cazuri de pacienţi asimptomatici, cu masă tumorală mediastinală unică, la care examenul histopatologic arăta un aspect particular cu hiperplazie a foliculilor limfoizi, hialinizare a centrilor germinativi asociată cu o proliferare capilară importantă şi hiperplazie endotelială (1-4). **Flendrig şi Schillings** raportează în 1969 treisprezece cazuri de pacienţi cu masă tumorală unică, asociind manifestări clinice generale şi anomalii biologice (1-4). Examenul histologic arăta arhitectură ganglionară conservată, centri germinativi hiperplazici şi infiltraţie plasmocitară în pânză. Pe baza acestor descrieri şi a studiului a 81 de cazuri, **Keller et al**, în 1972, individualizează două tipuri histologice ale bolii Castleman localizate: forma hialino-vasculară şi forma plasmocitară (5). În 1978, **Gaba et al** publică primul caz de boală multicentrică. La acesta se adaugă seriile publicate în 1985 de **Weisenburger, Frizzera şi Kessler.** Pe baza datelor acumulate, **Peterson şi Frizzera** definesc în 1992 criteriile clinico-biologice şi histologice ale bolii Castelman forma multicentrică (6).

ASPECTE HISTOPATOLOGICE

Diagnosticul de hiperplazie angiofoliculară este în esenţă anatomo-patologic. El se realizează prin examenul obligatoriu al produsului biopsic din masele tumorale, cel mai adesea mediastinale, retroperitoneale sau ganglionare superficiale. Aspectul clasic descris este cel al unei pseudotumori limfoide particulare asociind hiperplazia şi modificarea foliculilor limfatici cu o proliferare vasculară. Clinico-patologic şi evolutiv sunt individualizate două forme: localizată şi multicentrică.

Forma localizată - Keller et al au definit criteriile histologice ale bolii localizate şi au individualizat două tipuri (5):

- forma hialino-vasculară - este forma cea mai frecventă (90%) ; se caracterizează prin anomalii ale foliculilor limfatici cu centrul germinativ mic, compus din celule dendritice foliculare de conformaţie epitelioidă, fuziformă, dispuse concentric sau în reţea neregulată ; centrul germinativ este străbătut de capilare hialinizate şi este înconjurat de o coroană de limfocite mici cu fenotip de limfocite din *manta* **(CD19+, CD20+, CD22+, sIgM+, sIgD+, CD10-, CD5+, CD23-)** (7,8) dispuse în straturi concentrice, în « bulb de ceapă » ; zona interfoliculară conţine numeroase vase hipertrofice şi hialinizate şi o infiltraţie celulară polimorfă, predominant limfocitară ; plasmocitele sunt prezente dar în număr relativ modest ;
- forma plasmocitară - este mai rar întâlnită (10%) ; foliculii limfatici sunt de talie mare, cu hiperplazia centrilor germinativi ; în zona interfoliculară există o infiltrare plasmocitară masivă cu dispunere în pânză ; acest aspect poate justifica un imunomarcaj (al lanţurilor grele şi uşoare ale imunglobulunelor membranare) care cel mai adesea arată o proliferare B policlonală (7,8) ; în rare cazuri se poate evidenţia o populaţie

monoclonală ; hialinizarea vaselor este în general absentă.

Unii autori, ca Frizzera, individualizează o **formă mixtă** sau **intermediară**, asociind elemente caracteristice primelor două, ceea ce ar reprezenta o formă de trecere.

Forma multicentrică - a fost caracterizată de Peterson şi Frizzera care au stabilit criteriile de diagnostic şi au definit pe baza biopsiilor ganglionare, patru forme histologice (6)

- **forma plasmocitară** - reprezintă forma cea mai frecventă (80-90%) ; arhitectura ganglionară este relativ menţinută ; foliculii limfatici au centrii germinativi alteraţi (măriţi de volum, hipervascularizaţi, cu depleţie limfoidă şi creşterea numărului celulelor dendritice foliculare, dispuse concentric) ; structurile vasculare sunt hialinizate ; centrii germinativi sunt înconjuraţi de limfocite mici dispuse concentric, în *bulb de ceapă* ; zona interfoliculară este hiperplazică, cu proliferare vasculară şi infiltraţie plasmocitară în grămezi sau pânze ; imunomarcajul realizat pe cupe histologice arată la nivelul foliculilor limfatici o proliferare policlonală de tip B în care predomină cele cu fenotip de *manta* (menţionat mai sus) (7,8) ;
- **forma proliferativă** - se caracterizează prin creşterea marcată a venulelor endoteliale şi asocierea de imunoblaşti în zona interfoliculară ;
- **forma acumulativă** - se caracterizează prin infiltrarea masivă a zonei interfoliculare cu plasmocite mature fără modificări ale vascularizaţiei ;
- **forma stinsă** - este compusă din centrii germinativi vasculo-hialini cu talie mică, vase hialinizate şi câteva plasmocite dispersate în zona interfoliculară ; seamănă cu histologia formei hialino-vasculare a bolii localizate, dar cu o depleţie celulară mai importantă şi o proliferare vasculară mai redusă.

Aceste forme pot fi regăsite la acelaşi pacient în momente diferite ale evoluţiei bolii, încît unii autori le interpretează ca etape ale unui aceluiaş proces patologic, în diferite faze de activitate.

Alţi autori nu sunt de acord cu această clasificare histologică. Ei adoptă aceeaşi clasificare ca în cazul formelor localizate, dar cu inversarea ordinei de frecvenţă.

De remarcat faptul că aspectul histologic din forma multicentrică nu este patognomonic, putând fi regăsit şi în: boli autoimune (poliartrita reumatoidă, sclerodermia, sindromul Gougerot-Sjögren), deficite imunitare congenitale sau dobândite (HIV, imunosupresoare), sarcom Kaposi mediteranean, adenopatii reacţionale la vaccinări, adenopatii contigue unor patologii maligne (BH, LMNH, carcinoame), unele patologii cutanate (pemfigus vulgar), nefropatii, amiloidoză sistemică ... În consecinţă, diagnosticul formei multicentrice a bolii Castleman impune eliminarea etiologiilor mai sus menţionate.

ASPECTE CLINICO-BIOLOGICE ŞI EVOLUTIVE

Cele două forme, localizată şi multicentrică, se caracterizează prin manifestări clinico-biologice şi modalităţi evolutive diferite, antrenând implicaţii prognostice şi terapeutice diferite (1-4, 9).

Forma localizată

Forma localizată apare în general la adultul tânăr (70% din pacienţi au sub 30 ani). Pacientul este în general asimptomatic, mai ales în forma hialino-vasculară, diagnosticul fiind adesea prilejuit de descoperirea fortuită a unei mase tumorale unice (frecvent mediastinale). Semnele generale, de tip B (din sindroamele limfoproliferative) apar în 60% din formele plasmocitare şi 3-10% din formele hialino-vasculare. Localizarea principală este mediastinală (65%), alte localizări fiind ariile ganglionare cervicale, axilare sau subdiafragmatice (mai ales în forma plasmocitară). Examenele biologice pot releva un sindrom inflamator, cu accelerarea vitezei de sedimentare, hipregamaglobulinemie policlonală, hipoalbuminemie, anemie moderată şi eventual plasmocitoză medulară moderată. Au fost raportate asocieri leziionale, cel mai frecvent menţionate sunt: sindrom Kaposi, amiloză sistemică, arterită temporală.

Forma multicentrică

Forma multicentrică a bolii Castelman prezintă o mare heterogenitate şi bogăţie a manifestărilor clinice (care nu prezintă specificitate pentru boală) cât şi o diversitate evolutivă, încât principiul unificator şi definitor rămâne aspectul histopatologic.

Vârsta de instalare a formei multicentrice este mai înaintată în raport cu cea a formei unicentrice, mediana situîndu-se în deceniul al şaselea de viaţă. Debutul poate fi brutal, atrăgând rapid atenţia asupra patologiei sau poate fi insidios, etalat pe luni de zile. Semnele clinice cel mai ades întâlnite (95%) sunt reprezentate de o alterare a stării generale cu febră, transpiraţii nocturne, astenie, anorexie, greţuri şi scădere în greutate. Alături de semnele generale, apariţia adenopatiilor reprezintă semnul cel mai constant (100% din cazuri). Adenopatia periferică este constantă, cu prinderi multiple (cervicală, axilară şi inghinală), în timp ce adenopatiile profunde, mediastinale şi axilare sunt mai rar prezente la diagnosticare (10-15%), însă incidenţa lor creşte în evoluţia bolii la 47% şi respectiv 53%. Splenomegalia este relativ frecventă (68-75%), dar hepatomegalia (55%) este rar întâlnită în absenţa splenomegaliei.

Atingerile cutanate sunt prezente în 55% din cazuri cuprinzând: rash cutanat cu sau fără prurit, în 20-40% din cazuri, leziuni maculopapuloase, nodulare, sau angiomatoase eruptive, vitiligo. Edeme la membrele inferioare, asociate eventual unor epanşamente pleurale, pericardice sau peritoneale sunt semnalate la unii dintre pacienţi.

Implicarea pulmonară: au fost descrise tuse, epanşamente pleurale, pneumopatii interstiţiale cu infiltrare limfoplasmocitară. **În plan digestiv**, episoade diareice şi greţurile sunt frecvent semnalate ; există şi cazuri de enteropatie exudativă cu limfangiectazie intestinală.

Manifestările neurologice sunt prezente în 15-24% din cazuri. Ele pot fi uneori pe primul plan, fiind dramatice şi chiar cauză de deces. Ele pot fi de tip periferic - neuropatii senzitivo-motorii, sau de tip central - comă, afazie, dizartrie, epilepsie, tulburări de vedere, sau chiar pseudotumori cerebrale. Ele pot reprezenta elementul de asociere cu un sindrom POEMS (Poliadenopatie, Organomegalie, Endocrinopatie, componentă Monoclonală, modificări ale pielii -Skin) (10).

Au mai fost descrise artralgii, epanşamente articulare, mialgii, keratoconjunctivite, xerostomii şi fenomene Raynaud. **Atingerile renale** se pot manifesta variat cu proteinurie, hematurie până la sindrom nefrotic şi insuficienţă renală. În plan histologic s-au evidenţiat leziuni de tip glomerulonefrită membranoasă, membrano-proliferativă sau proliferativ-mezangială.

Forma multicentrică a bolii Castleman prin atingerea multisistemică poate mima diferite boli sistemice, ceea ce impune un diagnostic diferenţial cât mai corect. În acelaşi timp, se poate asocia cu alte boli la acelaşi pacient. Au fost descrise asocieri cu amiloidoză sistemică (adesea de tip AA) (11), insuficienţă suprarenală (prin necroză hemoragică suprarenaliană, bilaterală; poate fi prima manifestare a bolii), sclerodermie, sindrom Sjögren sau conectivite mixte.

Investigaţiile paraclinice pun în evidenţă diverse anomalii hematologice şi biologice:

- **Anemie** - prezentă în 90% din cazuri, cu severitate variabilă. Etiologia este multifactorială: hemodiluţie, inflamaţie,

carenţă marţială, hemoliză autoimună (12), eventual secreţia unui factor antieritropoietinic limfocitar.

- **Leucopenia** – este mai rară (21%). Uneori este prezentă o leucocitoză moderată.
- **Trombocitopenie** – semnalată în aproximativ 60% din cazuri. Cauza poate fi autoimună, hiperconsum splenic sau în microangiopatii trombotice. Pacienţii cu POEMS asociază o trombocitoză.
- Examenul măduvei osoase arată o **plasmocitoză** moderată
- Sindrom inflamator cu accelerarea vitezei de sedimentare, **hipergamaglobulinemie policlonală** (dominând pe IgG şi IgA), hipoalbuminemie. Au fost semnalate cazuri cu prezenţa unei imunglobuline monoclonale.
- Prezenţa de autoanticorpi: anti-eritrocitari, anti-nucleari, factor reumatoid, VDRL fals pozitiv, crioglobuline, inhibitori ai factorilor VII şi VIII ai coagularii.

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL

Evoluţia bolii Castleman multicentrice este imprevizibilă. Prognosticul este rezervat. Rata mortalităţii este ridicată, iar durata de supravieţuire este variabilă (cu o mediană de 29 luni în anumite serii din literatură). Principalele cauze de deces le constituie: infecţiile (septicemii, pneumonii) (70%), insuficienţa renală, progresia bolii (formele fulminante), asocierea unei boli maligne (30%). Weisenburger et al au schematizat patru tablouri evolutive:

- forma agresivă cu evoluţie rapid fatală (24%);
- forma cronică, stabilă, puţin simptomatică, cu evoluţie etalată pe mai mulţi ani (16%);
- forma cu evoluţie în pusee de activitate alternând cu perioade de remisiune (40%);
- forma care asociază o boală malignă în evoluţie (20%).

Neoplaziile asociate cu boala Castleman, mai frecvent semnalate sunt: sarcomul Kaposi (mai ales la cei la care boala survine în contextul unei infecţii cu HIV) şi limfoame maligne nehodgkiniene (cu o histologie variată, răspunzând mai greu la protocoalele terapeutice standard). Mai rar au fost semnalate asocieri cu boala Hodgkin (13) şi unele carcinoame.

În momentul de faţă este dificil de a aprecia riscul individual de a dezvolta o neoplazie, mai ales că acestea survin la aceşti pacienţi la vârste la care neoplaziile nu sunt un eveniment excepţional. Pe de altă parte, reacţii plasmocitare pot surveni în contextul unor neoplazii, încât descoperirea unei astfel de asocieri să fie reacţia la neoplazie şi nu o asociere de două fenomene separate.

Boala Castleman, alături de celelalte limfoproliferări atipice, este considerată o stare de graniţă între benign şi malingn, cu reale „şanse" de evoluţie spre malign. Analiza imunologică a proliferării limfoplasmocitare a încercat să aprecieze aceste „şanse". Imunomarcajul limfo-plasmocitar arată o populaţie policlonală de limfocite B şi T. În câteva cazuri au fost puse în evidenţă populaţii plasmocitare policlonale asociate cu o imunglobulină serică monoclonală. Această asociere a fost evidenţiată în special la cei cu sindrom POEMS. Au fost descrise şi cazuri cu populaţii monoclonale caracterizate prin rearanjamentul genelor lanţului beta al TCR (T cell receptor), sau genelor codante ale lanţurilor grele al imunglobulinelor, dar numai în cazuri de boală multicentrică. Totuşi apariţia unei populaţii monoclonale nu a putut fi corelată cu o evoluţie spre malignitate.

TRATAMENT

Tratamentul formei localizate. După confirmarea caracterului localizat, tratamentul este chirurgical. Exereza totală a masei tumorale duce la dispariţia semnelor generale şi a perturbărilor biologice, când acestea au fost prezente. În cazul în care atitudinea chirurgicală este contraindicată sau gestul este incomplet, se poate recurge la radioterapie cu rezultate variabile (14).

Tratamentul formei multicentrice. Atitudinea terapeutică în formele multicentrice este mai puţin bine codificată. Numărul cazurilor este destul de redus, mai ales într-un acelaşi centru, ceea ce face dificilă realizarea unor protocoale terapeutice care să permită obţinerea unor răspunsuri terapeutice semnificative.

Până în prezent, corticoterapia în doze importante, reprezintă terapia cel mai larg utilizată, asociată cu ameliorări la circa 50% din cazuri, dar cu lungi remisiuni, nesusţinute, numai la 12% din pacienţi. S-a utilizat prednison în doze de 1-2 mg/kg/zi pe o durată de mai multe luni.

Au mai fost utilizate cu eficacitate variabilă Ciclofosfamida şi Azatioprina, singure sau asociate cu Prednison. În cazurile corticorezistente (ceea ce pentru unii autori ar reprezenta un prognostic rezervat) s-au încercat agenţi alkilanţi în monoterapie (Cloraminofen, Ciclofosfamidă) sau în asociere, în protocoale de tip CVP, CHOP, COP. Rezultatele sunt greu de interpretat ţinând cont de multitudinea de terapii folosite pe un număr restrâns de cazuri.

Au mai fost încercate: Interferon-alfa (15), în doze de 5 MU x 3/săptămână, pe o durată de câteva luni, a fost testat pe două cazuri, antrenând o remisiune cu recădere după 11 luni şi o remisiune completă pe 32 luni; 2-Clorodeoxiadenozină (2-CdA, un analog purinic), utilizat în două cazuri cu răspuns favorabil; anticorpi anti-IL6 (16), imunglobuline intravenoase (0,4 g/kg/zi x 5 zile, apoi 1 g/kg/lună timp 3 luni, apoi 1 g/kg la 6 săptămâni, timp de 10 luni), radioterapie. Totuşi aceste încercări rămân anecdotice.

Unii pacienţi pot instala o remisiune spontană, iar alţii pot menţine o evoluţie cronică, îndelungată fără să necesite un tratament medicamentos. Pentru marea majoritate însă, o atitudine terapeutică se impune. Se vor folosi întotdeauna corticoizii ca primă linie terapeutică. Doar în cazurile care demonstrează rezistenţă la aceste preparate, se vor folosi citostatice din familia agenţilor alchilanţi, a alcaloizilor din vinca, în monoterapie sau polichimioterapie. În cazurile cu masă tumorală voluminoasă, mai localizată, se poate apela la rezecţie chirurgicală sau la radioterapie, eventual după corticoterapie.

FIZIOPATOLOGIE

Mecanismul etiopatogenic care conduce la apariţia bolii Castleman rămâne încă necunoscut. Există diferite teorii care implică intervenţia perturbării procesului secretor citokinic sau implicarea unor factori virali. Aspectul anatomopatologic al bolii (hiperplazie a centrilor germinativi, hiperplazie imunoblastică, proliferare plasmocitară) sugerează o proliferare imună ca răspuns secundar unui stimul antigenic, proliferare ce deviază de la normalitate atât ca intensitate, ca întindere, cât şi ca importanţă a diferenţierii plasmocitare.

Deşi agentul etiologic rămâne o necunoscută, se consideră, de către mai mulţi autori, că pertubarea producţiei de IL-6 de către centrii germinativi, ar constitui stimulul pentru proliferarea limfocitară B din boala Castleman. Interleukina-6 este o citokină pleiotropă, produsă de o varietate de celule: macrofage, limfocite B şi T, keratinocite, celule endoteliale, fibroblaşti, astrocite, celule mezangiale, celule stromale din măduva osoasă. IL-6 acţionează pe un spectru larg de celule (17-19), fiind implicată în:

- inducerea diferenţierii terminale a limfocitelor B şi producerii de imunglobuline de către acestea;
- inducerea proliferării şi diferenţierii limfocitelor T prin promovarea producţiei de IL-2 şi a receptorului său;
- inducerea producerii proteinelor de fază acută de către hepatocite;
- stimularea proliferării celulelor mielomatoase *in vitro*;
- diferenţierea macrofagică;

- creşterea celulelor stem hematopoietice în cooperare cu IL-3, maturarea megacariocitară ;
- diferenţierea celulelor neurale ;
- creşterea celulelor mezangiale.

Perturbarea secreţiei de IL-6 cu creşterea nivelului acesteia a fost descrisă într-o serie de boli : boli cu componentă autoimună (mixom cardiac, artrită reumatoidă, ciroză hepatică alcoolică), boli proliferative (psoriazis, glomerulonefrită proliferativă mezangială) precum şi în unele neoplazii (mielom, limfoame, leucemii, carcinom renal).

Implicarea IL-6 în patogenia bolii Castleman a fost sugerată iniţial de modele animale, cum este cazul şoarecilor transgenici pentru IL-6 sau şoarecilor deficitari în gena C/EBP beta (care reglează negativ transcripţia genei IL-6) care dezvoltă o boală similară hiperplaziei angiofoliculare, şi la care se găsesc niveluri crescute ale IL-6 (20).

La bolnavii cu boală Castleman, studiile de hibridizare *in situ* şi de imunohistochimie au evidenţiat mari cantităţi de IL-6 în centrii germinativi şi hiperexpresia genei IL-6 în celule monocitare din zona interfoliculară şi în celulele dendritice foliculare. Nivelul IL-6 este găsit crescut în centrii germinativi din cazurile cu formă plasmocitară dar nu şi în cele vasculo-hialine. Nivelul seric al IL-6 este corelat cu masa tumorală. IL-6 pare a fi implicat în manifestările clinice şi biologice ale bolii. Afirmaţia este argumentată de rezultatul tratamentului cu Ac anti--IL-6 şi de rezecţia tumorală care duce la dimlnuarea nivelului seric al citokinei în paralel cu amendarea manifestărilor.

IL-6 secretată în exces ar acţiona în mod paracrin determinând proliferarea şi activarea limfocitelor B, în special ale celor autoreactive (CD5+). Aceasta ar explica frecvenţa crescută a fenomenelor autoimune în boala Castleman. Această proliferare limfocitară, policlonală, în condiţiile unei perturbări a controlului imunitar (diminuarea limfocitelor T, diminuarea răspunsului acestora la mitogeni, inversarea raportului CD4/CD8, reducerea celulelor NK circulante şi a activităţii NK) ar permite emergenţa de populaţii monoclonale şi eventual evoluţie malignă.

O altă ipoteză patogenică este cea virală. Se are în vedere virusul Ebstein-Barr. Integrarea genomului viral a fost demonstrată în cazul cîtorva bolnavi, în special la cei ce asociază şi o infecţie cu HIV (21). Rămâne de precizat dacă este vorba de un efect al imuno-depresiei sau un factor patogenic în producerea hiperplaziei angiofoliculare. Relativ recent a fost descoperit în leziunile pacienţilor cu sarcom Kaposi un nou virus, KSHV (Kaposis sarcoma-associated herpesvirus) sau virusul herpetic uman 8. Secvenţe ADN similare celui viral au fost găsite în leziuni de la pacienţi cu boală Castleman, HIV pozitivi, mai frecvent la cei asociind şi un sarcom Kaposi. Astfel KSHV ar putea favoriza hiperexpresia genei codante ale IL-6 în context de imunodepresie determinată de HIV (22).

Boala Castelman reprezintă o proliferare limfoidă atipică caracterizată printr-o unitate histologică relativă şi un tablou clinic pleiotrop. Prognosticul diferă în funcţie de forma de prezentare : localizată sau multicentrică. Tratamentul chirurgical este atitudinea de elecţie pentru forma localizată. Pentru forma multicentrică nu există un consens, dar corticoterapia rămâne prima alegere.

BIBLIOGRAFIE

1. McCarty M.J., Vukelja S.J., Banks P.M., Waiss R.B., Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev*, 1995, 21, 291-310 .
2. Laroche C., Cacoub P., Godeau P., La maladie de Castleman. *Rev Med Interne*, 1996, 17, 1003-1013.
3. Calmard-Oriol P., Billard F., Cathebras P. *et al.*, Hyperplasie angiofolliculaire de Castleman. *Sem Hôp Paris*, 1991, 67, 201-206.
4. Shahidi H., Myers J.L., Kvale P.A., Castleman's disease. *Mayo Clin Proc*, 1995, 70, 969-977.
5. Keller A.R., Hocholzer L., Castleman B., Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*, 1972, 26, 670-683.
6. Peterson B.A., Frizzera G., Multicentric Castleman's disease. *Semin in Onc*, 1993, 20, 636-647.
7. Ohyashiki J.H., Ohyashiki K., Kaakubo K. *et al.*, Molecular genetic, cytogenetic and immunophenotypic analyses in Castleman's diseaseof the plasma cell type. *Am J Clin Pathol*, 1994, 101, 290-295.
8. Soulier J., Grollet L., Oksenhendler E. *et al.*, Molecular analysis of clonality in Castleman's disease. *Blood*, 1995, 86, 1131-1138.
9. Delmer R., Karmouchine M., Le Tourneau A. *et al.*, Maladie de Castleman : polymorphisme clinique, biologique et evolutif. *Ann Med Interne*, 1990, 141, 123-128.
10. Emile C., Danon F., Fermand J.-P. et al., Castleman disease in POEMS syndrome with elevated interleukin-6. *Cancer*, 1993, 71, 874.
11. Tanaka K., Horita M., Shibayama H., Seike M. *et al.*, Secondary amyloidosis associated with Castleman's disease. *Intern Med*, 1995, 34, 122-126.
12. Liberato N.L., Bollati P., Chiofalo F. *et al.*, Autoimmune hemolytic anemia in multicentric Castleman's disease. *Hematologica*, 1996, 81, 40-43.
13. Molinie V., Perie G., Melo I. *et al.*, Association de la maladie de Castleman et de maladie de Hodgkin. A propos de huit cas et revue de la litterature. *Ann Pathol*, 1994, 14, 384-391.
14. Weisenburger D.D., DeGowan R.L., Gibson P. *et al.*, Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after radiotherapy. *Cancer*, 1979, 44, 457.
15. Tamayo M., Gonzales C., Majado M.J., Candel R., Long-term complete remission after interferon treatment in a case of multicentric Castleman's disease. *Am J Haematol*, 1995, 49, 359-360.
16. Beck J.T., Hsu S.M., Wijdenes J. *et al.*, Alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal ant-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med*, 1994, 330, 602-605.
17. Hirano T., Akira S., Taga T., Kishimoto T., Biolological and clinical aspects of interleukin 6 *Immunol Today*, 1990, 11, 443-449.
18. Bauer J., Herrmann F., Interleukin-6 in clinical medicine. *Ann Hematol*, 1991, 62, 203-210.
19. Hirano T, Interleukin 6 and its receptor : Their role in plasma cell neoplasias. *Int J Cell Cloning*, 1993, 9, 166-184.
20. Screpanti I., Musiani P., Bellavia D. *et al.*, Inactivation of the IL-6 gene prevents development of multicentric Castleman's disease in C/EBP beta-deficient mice. *J Exp Med*, 1996, 184, 1561-1566.
21. Corbellino M., Poirel L., Aubin J.T. *et al.*, The role of human herpesvirus 8 and Ebstein-Barr virus in the pathogenesis of giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Clin Infect Dis*, 1996, 22, 1120-1121.
22. Soulier J., Grollet L., Oksenhendler E. *et al.*, Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood*, 1995, 86, 1276-1280.

NOUTĂŢI

RELAŢIA ÎNTRE ACTIVITATEA FIZICĂ ŞI RISCUL DE A DEZVOLTA CANCER TESTICULAR - O REALITATE?

În Statele Unite ale Americii şi în cele mai multe ţări ale Europei de Vest, cancerul testicular este adesea menţionat ca fiind unul dintre cele mai comune cancere la bărbaţii tineri şi de vârstă medie. Cu toate acestea, puţine studii au examinat legătura între diferiţi factori şi riscul de apariţie a cancerului testicular. Date obţinute între 1995 şi 1996 în Ontario, Canada, ca parte a Studiului de Supraveghere Continuă a Cancerului au fost folosite pentru a examina relaţia între frecvenţa şi intensitatea activităţii fizice recreaţionale şi ocupaţionale în diferite perioade ale vieţii, incluzând durata în timp şi cumularea acestor activităţi şi riscul de cancer testicular. Analiza efectuată pe 212 cazuri şi 251 martori a relevat o frecvenţă relativ mare a participării la activităţi recreaţionale moderate sau susţinute la adolescenţi poate influenţa nedorit riscul de apariţie a cancerului testicular (odds ratio = 2,36; intervalul de încredere 95%: 1,20; 4,64 pentru activitate moderată cu o frecvenţă mai mare de cinci ori pe săptămână în comparaţie cu de trei ori sau mai puţin pe lună şi odds ratio = 2,58 la un interval de încredere 95%: 1,14; 5,85 pentru activitate susţinută mai mult de cinci ori pe săptămână în comparaţie cu mai puţin de o dată pe lună). Activitatea fizică ocupaţională moderată sau susţinută la vârste tinere reclamă, de asemenea, risc crescut de boală. (Srivastava A., Kreiger N., *Am J Epidemiol*, 2000, 151, 1, 78-87)

Mihaela Grigoriu-Merchez

CONTRACEPTIVELE ŞI RISCUL CANCERULUI DE SÂN

Studii recente au sugerat că folosirea doar a contraceptivelor cu progesteron şi a contraceptivelor orale combinate (COC) estro-progestative poate creşte riscul de cancer de sân la femeile sub 35 de ani. Autorii au condus un studiu de tip caz-control pe 419 de paciente suferinde de cancer mamar şi 1625 de martori în perioada 1994-1997. Riscul relativ pentru folosirea de contraceptive injectabile cu progesteron şi, în special, medroxiprogesteron acetat retard a fost 0,9, pentru un interval de încredere 95% de 0,7; 1,2. Conform studiului, nu au fost constatate asocieri semnificative între categoriile de vârstă sau durata utilizării contraceptivelor. Pentru expunerea la COC, riscul relativ general a fost de 1,2 la un interval de încredere 95% de 1,0; 1,5. Printre femeile sub vârsta de 35 de ani, riscul relativ a fost de 1,7 pentru un interval de încredere 95% de 1,0; 3,0, acest fapt nefiind legat de data recentă a utilizării contraceptivelor. Datele obţinute sugerează că preparatele injectabile cu progesteron nu cresc riscul de apariţie a cancerului de sân, în timp ce utilizarea de COC poate creşte acest risc la femeile sub 35 de ani, eroarea nu poate fi exclusă. (Shapiro S. et al., *Am J Epidemiol*, 2000, 151, 4, 396-403)

Mihaela Grigoriu-Merchez

TEHNICI ŞI METODE

EXPLORAREA SCINTIGRAFICĂ A TUMORILOR MAMARE

Marie-Jeanne Aldea*, M. Onofriescu*, Irina Brănişteanu*, Maria Bendescu*, Liliana Docan*, Maria Rusu, G. Naum**, Tamara Bostaca*****

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi, Facultatea de Medicină

*Clinica I Obstetrică Ginecologie, Maternitatea „Cuza Vodă

** Laboratorul de Medicină Nucleară, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon"

*** Clinica Radiologică, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon"

SCINTIGRAPHY IN BREAST CANCER (Abstract): Scintigraphy was evaluated in comparison to clinical and paraclinical methods used in diagnosis of breast tumors. 32 patients with palpable breast tumors were investigated by clinical examination, ultrasound, mammography and scintigraphy. Different radiopharmaceuticals marked with ^{99m}Tc were used, having different affinity for the tumoral tissue. A Siemens Diacam gamma camera was used. Patients were submitted to dynamic study of early blood-pool and tissular phase, followed by late static incidences. Regions of interest were compared with similar areas of the controlateral breast. Conclusions were compared to histopathological diagnosis. We have calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for each of the investigation methods. The sensitivity was 80% for clinical examination, 100% for ultrasonography, 66% for mammography and 100% for scintigraphy. The specificity was 77% for clinical examination, 50% for ultrasonography, 90% for mammography and 80% for scintigraphy. PPV was 75% for clinical examination, 60% for ultrasonography, 80% for mammography and 82% for mammography. NPV was 82% for clinical examination, 100% for ultrasonography, 71% for mammography and 100% for scintigraphy. Good corelation was found between scintigraphy and histopathology. Ultrasound and mammography also confirmed, in most cases, the clinically suspected diagnosis. Including scintigraphy in the investigation protocol for breast tumors will allow a better assessment of the therapy. **Key words:** SCINTIGRAPHY, BREAST TUMORS.

INTRODUCERE

Cancerul de sân este una din cele mai frecvent diagnosticate afecţiuni în ultimii ani şi determină o mortalitate crescută a femeilor, în întreaga lume.

Mamografia şi examenul clinic sunt în prezent cele mai utilizate metode de screening pentru diagnosticul tumorilor de sân, având un rol important şi în supravegherea terapiei pre şi post chirurgicale. Un dezavantaj recunoscut al mamografiei este însă valoarea sa predictivă scăzută, precum şi lipsa sensibilităţii şi specificităţii leziunilor suspecte mamografic faţă de rezultatele examenului anatomopatologic. În tentativele de a obţine valori predictive pozitive mai înalte s-au utilizat tehnici de imagistică anatomică, cum ar fi ecografia sau RMN. Întrucât modificările funcţionale benigne sau maligne din ţesutul mamar pot avea loc înainte ca schimbările anatomice să devină aparente, metodele de diagnostic şi descriere a cancerului de sân bazate pe funcţia tisulară sunt mult mai eficiente şi pot completa benefic mamografia.

În acest context au fost propuse metodele medicinii nucleare cu scopul de a evidenţia leziunile mamare primare şi afectarea metastatică regională, având ca principiu fiziologia tumorală: hipervascularizaţie şi metabolism crescut (3, 8).

MATERIALE ŞI METODE

Am evaluat scintigrafia în contextul diferitelor metode de explorare clinică şi paraclinică utilizate în diagnosticul tumorilor mamare.

Lotul cercetat a cuprins 32 paciente cu tumori mamare palpabile care au fost investigate prin examen clinic, ecografie, mamografie şi scintigrafie.

Vârsta pacientelor a fost în medie de 42,5 ani (20-70 ani).

Structura pe vârstă a lotului a fost următoarea :

TABELUL I

Repartiţia pe vârstă a pacientelor

Vârsta (ani)	Număr paciente	%
20 - 30	3	9,38
31 - 40	5	15,62
41 - 50	11	34,38
51 - 60	8	25
> 61	5	15,62

Din cele 32 de tumori mamare palpabile investigate conform protocolului menţionat, 17 au fost maligne (53,12%), iar celelalte 15 (46,88%) au fost benigne.

Scintigrafia a fost efectuată cu ^{99m}Tc, acesta fiind izotopul cel mai utilizat pe plan mondial datorită caracteristicilor sale fizice : timp de înjumătăţire scurt - 6 ore - şi emisie gamma monoenergetică de 140 KeV, care determină o iradiere neglijabilă a pacientelor faţă de vechii izotopi folosiţi.

Radiofarmaceuticele utilizate au fost următoarele :

- Pertechnetatul de sodiu, radiofarmaceutic cu tropism vascular, folosit în 17 cazuri (53,13 %) ;
- ^{99m}Tc DTPA (acid dietilentriaminopentoacetic), radiofarmaceutic cu tropism vascular, folosit în 7 cazuri (21,88 %) ;
- ^{99m}Tc glucoheptonat, radiofarmaceutic utilizat în scintigrafia tumorală datorită faptului că este un analog al glucozei şi serveşte ca substrat energetic în metabolismul tumoral, folosit în 4 cazuri (12,5%) ;
- ^{99m}Tc MIBI (metoxizobutilizonitril), radiofarmaceutic de elecţie în studiul perfuziei miocardice cu aplicaţii recente în scintigrafia tumorală, folosit în 3 cazuri (9,37%) ;
- ^{99m}Tc pirofosfat - folosit într-un caz (3,12%).

Aparatura utilizată a fost camera de scintilaţie Siemens - Diacam, echipată cu un cap de detecţie de 38 / 28 cm, prevăzută cu un număr de 59 de fotomultiplicatori.

Pacientele cuprinse în acest lot au fost supuse la două tipuri de explorări :

a) explorări dinamice declanşate în momentul injectării i. v. a produsului radiofarmaceutic şi care urmăresc repartiţia trasorului radioactiv în faza sa vasculară precoce prin înregistrarea a 40 de imagini cu durata de 10 secunde fiecare şi apoi faza tisulară precoce obţinută prin înregistrarea a 30 de imagini cu durata de 10 secunde fiecare.
b) explorări statice tardive efectuate la un interval de 30 minute de la administrarea radiofarmaceuticului pentru evidenţierea afinităţii acestuia faţă de ţesutul tumoral evident clinic.

S-au trasat curbele regiunii de interes comparativ cu cele ale unei zone martor de la celălalt sân în toate cele trei faze descrise mai sus.

REZULTATE

Studiul comparativ al datelor scintigrafice şi a celor anatomo-clinice şi anatomo-patologice a evidenţiat creşterea fixării radiofarmaceuticului administrat în faza vasculară precoce şi în faza vasculară tardivă, în tumorile bogat vascularizate. Hiperfixarea în faza tisulară a fost mai redusă în tumorile benigne şi mai intensă în cele maligne.

Exemplificăm în continuare trei din cazurile investigate :

1. R. V., 64 ani.

Examen clinic local : formaţiune dură, imprecis delimitată, de 2 cm diametru, aderentă la tegumente, mobilă la planurile profunde

Ecografie : formaţiune expansivă, contur difuz, structură dominant hipoecogenă, multinodulară, cu adenopatie axilară (fig.1)

Fig.1

Mamografie : formaţiune fibroasă cu septuri interne, fără limite precise în ţesuturile din jur (fig.2)

Fig.2

Scintigrafie : fixare intensă a ^{99m}Tc-MIBI la nivelul formaţiunii evidente clinic (aproximativ 200% faţă de zona omoloagă controlaterală) (fig.3)

Examenul anatomo-patologic - carcinom ductal invaziv, a confirmat în acest caz suspiciunea atât clinică, cât şi echografică, mamografică şi scintigrafică de tumoră malignă.

Fig.3

2. M. M., 47 ani.

Examen clinic : nodul 3/2/2 cm, mobil pe toate planurile

Ecografie : formaţiune hipoecogenă bine delimitată (fig.4)

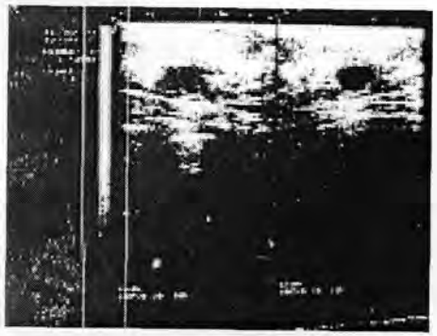
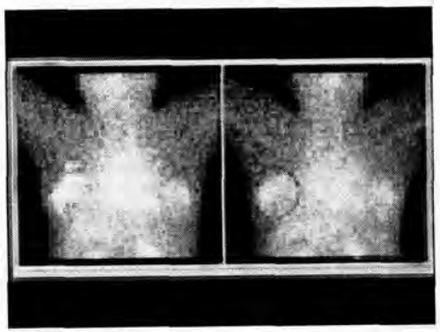


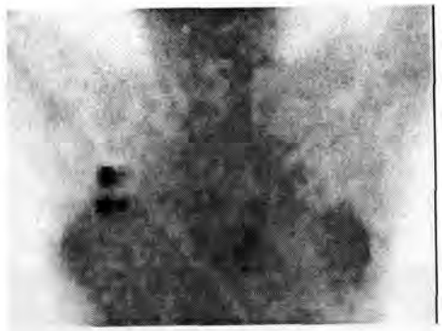
Fig. 4

Mamografie : desen acino-glandular accentuat, fără formaţiune tumorală evidentă (fig.5)

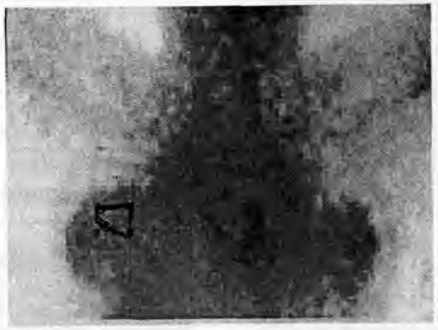
Fig. 5



a



b



c

Fig. 6 a, b, c

Scintigrafie : hiperfixare la nivelul nodulului (fig. 6 a, b, c)

Anatomie patologică : carcinom invaziv (rare celule Paget)

Singurul rezultat suspect în acest caz a fost cel scintigrafic, confirmat ulterior anatomo-patologic.

3. M.V., 44 ani

Clinic : nodul 2/3 cm, mobil, nedureros, cu limite imprecise

Mamografie : formaţiune nodulară bine delimitată, cu tendinţă la calcificări (fig.7)

Echografie : imagini chistice formând un conglomert hipoechogen (fig.8)

Fig. 7

Fig. 8

a

SCINTIGRAMA: zona formatiunii discret hipofixanta fata de zonele limitrofe.

b

Fig. 9 a, b

Scintigrafie : zona formaţiunii discret hipofixantă faţă de zonele limitrofe (fig. 9 a, b)

În acest caz, examenul clinic, mamografia şi echografia orientau diagnosticul către o tumoră malignă, dar scintigrafia nu a pus în evidenţă hiperfixarea radiofarmaceuticului la nivelul zonei suspecte. Benignitatea tumorii a fost confirmată anatomo-patologic.

Rezultatele tuturor explorărilor efectuate au fost confruntate cu diagnosticul anatomo-patologic al piesei de excizie chirurgicală, calculându-se, pentru a se putea compara, specificitatea, sensibilitatea, valoarea predictivă pozitivă (VPP) şi valoarea predictivă negativă (VPN) pentru fiecare metodă de explorare în parte.

Astfel pentru examenul clinic a rezultat o sensibilitate de 80 %, o specificitate de 77 %, VPP 75 % şi VPN 82%.

Ecografic, s-a obţinut în studiul de faţă, sensibilitate de 100 %, specificitate de 50 %, VPP 60 % şi VPN 100%.

Mamografia, deşi cea mai utilizată metodă de screening, a avut o sensibilitate de 66 %, o specificitate de 90%, VPP de 88 % şi VPN de 71 %.

Scintigrafia s-a dovedit a avea sensibilitate de 100 %, specificitate de 80 %, VPP de 82 % şi VPN de 100%.

Specificitatea de numai 80 % şi VPP de 82% a scintigrafiei obţinute în studiul nostru se datorează existenţei a trei cazuri de paciente cu leziuni inflamatorii benigne ale sânului, situaţie în care scintigrafic se evidenţiază o hiperfixare a radiofarmaceuticului întrucâtva asemănătoare celei din tumorile maligne.

DISCUŢII

Rezultatele obţinute de noi au fost comparabile cu cele ale altor studii communicate. Astfel, El-Magrabi şi col. raportează sensibilitate de 95,7 %, specificitate de 94,7 %, VPP de 95 % şi VPN de 94,7 %, pe un lot de 42 femei (16).

M. Grosso şi col. au evaluat aceleaşi constante pe 87 femei cu tumori de sân palpabile şi nepalpabile, obţinând sensibilitate de 91%, specificitate de 90 %, VPP de 94% şi VPN de 84 % (8).

A. Notgi şi col. au evaluat scintigrafia şi mamografia la femei cu neoplasme de sân cunoscute, în vederea stabilirii extinderii ganglionare a bolii înainte de stabilirea protocolului terapeutic, verificând ulterior rezultatele cu diagnosticul anatomo-patologic al piesei excizate, obţinând pentru scintigrafie sensibilitate de 43 % şi specificitate de 84 % în detectarea ganglionilor limfatici afectaţi [18].

H.O. Zhu şi col. (27), studiind 47 paciente cu leziuni suspecte clinic sau mamografic au obţinut o sensibilitate de 91,3% şi o specificitate de 80% pentru scintigrafie, demonstrând că aceasta este mai sensibilă ca metodă de diagnostic preoperator decât mamografia, mai ales la femeile tinere (14).

Scintigrafia mamară se utilizează la pacientele la care mamografia sau ecografia sunt incerte (4, 11, 13), mai ales la femeile cu sânii denşi sau care au avut anterior intervenţii chirurgicale pe sâni (eventual femei cu proteze de sân) (5, 9, 15). De asemeni, se poate utiliza în diagnosticul recidivelor până la 4 ani de la prima intervenţie, fiind astfel un instrument extrem de util în stabilirea protocolului terapeutic (12). Mecanismul preluării ^{99m}Tc-MIBI de către ţesutul mamar este doar parţial înţeles şi poate ajuta la aprecierea răspunsului la chimioterapia citotoxică, în stadiile avansate (1, 2, 7, 10, 19, 21).

Utilizând diverşi agenţi radiofarmaceutici pentru detectarea scintigrafică a tumorilor de sân se pot obţine informaţii valoroase despre fiziopatologia acestora, cu implicaţii practice deosebit de importante (26).

De exemplu se poate stabili in vivo statusul receptorilor estrogenici sau progesteronici, ceea ce contribuie la adaptarea terapiei fiecărui tip de tumoră, precum şi la monitorizarea rezultatelor tratamentelor efectuate [6, 23, 24].

CONCLUZII

Scintigrafia mamară este o tehnică recent verificată care va extinde utilizare medicinii nucleare la un nou grup de pacienţi la care imaging-ul scintigrafic nu a fost încă larg utilizat. Dacă este efectuată corect şi pe paciente bine selecţionate, ea are o sensibilitate la fel de bună ca şi mamografia cu raze X în tumorile palpabile, dar are o specificitate mai mare (17, 20, 22, 25).

Coroborarea rezultatelor examenului clinic cu explorările paraclinice analizate permite evitarea biopsiilor inutile şi alegerea tehnicilor chirurgicale optime, în care chirurgia restrânsă ocupă un loc tot mai important.

Continuarea studiului cu asocierea noilor tehnici de identificare a ganglionului limfatic „santinelă" va oferi atât pacientelor cât şi medicilor curanţi posibilitatea terapiei ţintite, eliminând riscul de efectuare a intervenţiilor chirurgicale lărgite în scop diagnostic.

BIBLIOGRAFIE

1. Alonso O., Delgado L., Mut F. et al, ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in advanced breast cancer: prediction of chemotherapy response and evaluation of disease extension, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1034.
2. Amano S., Inoue T., Aoyagi K. et al, The evaluation of delayed scinti-mammography with ^{99m}Tc-Tetrofosmin, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1035.
3. Buscombe J. R., Cwikla J. B., Thakrar D. S. şi col, Scintigraphic imaging of breast cancer, *Nucl Med Communic*, 1997, 18(8), 698-709.
4. Cantinho G., Inacio J., Martins T. şi col, Role of ^{99m}Tc sestamibi scinti-mammography in the diagnosis of breast lesions, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1035.
5. Cwikla J. B., Buscombe J. R., Parbhoo S. P, Value of ^{99m}Tc-MIBI imaging in patients with suspected recurrent breast cancer, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1036.
6. Cwikla J. B., Buscombe J. R., Parbhoo S. P et al, Different uptake ^{99m}Tc-MIBI after cytotoxic chemotherapy and antioestrogen therapy in patients with breast cancer - initial study, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1036.
7. Ferreira T. C., Vieira M. R., Moreira A. et al, Use of ^{99m}Tc-Tetrofosmin scinti-mammography in the evaluation of residual tumour in patients with locally advanced breast cancer treated with Doxorubicin and Paclitaxel: comparison with MRI and pathology, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1036.
8. Grosso M., Bellina C. R., Roncella M. şi col, The clinical usefulness of ^{99m}Tc sestamibi prone scinti-mammography in the detection of breast cancer and axillary lymph node involvment, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1037.

9. Howarth D. M., Sillar R., Lan L., Clark D., The role of scinti-mammography in the management of patients with breast cancer including those who have undergone previous breast surgery or radiotherapy, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 859.
10. Joaquim A. I., Shinzato J. Y., Ramos C. D. şi col, ^{99m}Tc sestamibi scinti-mammography to evaluate response of breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1011.
11. Khalkhali I., Fred S., Mishkin Linda şi col, Radionuclide-guided stereotatic prebiopsy localisation of nonpalpable breast lesions with normal mammograms, *J. Med.*, 1997; 38: 1019-1022.
12. Khalkhali I, Iraniha S, Cutrone JA, şi col., Scintimammography with ^{99m}Tc sestamibi, *Acta Med Austr* 1997, 24 (2), 46-9.
13. Koukouraki S, Askoxilasis I, Vagios E şi col., The role of ^{99m}Tc sestamibi and colour Doppler imaging in the evaluation of breast cancer as a complement to conventional mammography *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 860
14. Lind P, Gallowitsch HJ, Mikosch P şi col, ^{99m}Tc-Tetrofosmin scintimammography in the preoperative evaluation of mammographically suspicious breast lesions *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1038
15. Madariaga P, Almoguera I, Alonso A şi col., Role of ^{99m}Tc-Tetrofosmin in the recurrence of breast cancer after conservative surgery and radiation therapy *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1038
16. El-Magraby TA, Moustafa HM, Galal S şi col., Comparison between TL-201, ^{99m}Tc-MIBI, and mammography in evaluation of benign versus malignant breast lesions, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 871
17. Maublant J, Scintigraphic imaging of breast tumors, *Eur J Radiol* 24/1(2-10)1997
18. Notghi A, Clarke EA, Wadley M, Harding LK, Scintimammography or mammography - a question of sensitivity *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1040
19. Obwegeser R, Mullauer-Ertl S, Berghammer P, şi col., Role of ^{99m}Tc-Tetrofosmin scintigraphy in monitoring neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer, *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1041
20. Piccolo S, Lastoria S, Muto P, şi col., Scintimammogrqaphy with , ^{99m}Tc-MDP in the detection of primary breast cancer, *Quart J Nucl Med*, 1997, 41(3), 225-2501
21. Pons F, Herranz R, Laterza C şi col., ^{99m}Tc-MIBI uptake as a prognostic factor for response to chemotherapy in advanced breast cancer *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1040
22. Quastel MR, Lantsberg S, Lantsberg L, Kirshtein B, Mammoscintigraphy with ^{99m}Tc-sestamibi in the assessment of benign and malignant breast disease *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1041
23. Scheidhauer K, Muller S, Smolarz K şi col., Tumour scintigraphy using ^{123}I-labeled estradiol in breast cancer-receptor scintigraphy, *Nucl Med* 1991, 30(3), 84-99,
24. Schober O, Scheidhauer K, Jackisch C şi col., Breast cancer imaging with radio-iodinated estradiol, *Lancet* 1990, 335(8704), 1522
25. Tolmos J, Khalkhali I, Vargas H şi col., Detection of axillary lymph node metastasis of breast carcinoma with ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography, *Am Surg* 1997, 63(10), 850-853
26. Uno K, Uchida Y, Sakata S şi col., visualisation of the female breast in bone scintigraphy, *Kaku-Igaru Jap J Nucl Med*, 1992, 29(10), 1201-6,
27. Zhu HO, Lin XT, Jin SJ, Ren CC, Te WT, Comparison of ^{99m}Tc-MIBI scintimammography with X-ray mammography for diagnosis of breast cancer *Eur J Nucl Med*, 1998, 25(8), 1042

NOUTĂŢI

GANGLIONUL SANTINELĂ - O NOUĂ ERĂ ÎN STADIALIZAREA ŞI TRATAMENTUL NEOPLAZIILOR?

Rezecţia ganglionului santinelă a înlocuit în numeroase spitale disecţia tuturor nodulilor limfatice. Criteriile de definire a acestui "paznic" sunt bine stabilite: situat în vecinătatea tumorii primare, loc de confluenţă a vaselor limfatice ce o drenează, cu apariţie precoce în timpul scintigrafiei şi acumulare intensă şi precoce a trasorului. Identificarea sa necesită scintigramă preoperatorie, realizată cu albumină umană marcată cu ^{99m}Tc injectată percutanat peritumoral. Absenţa lezării ganglionului santinelă presupune expectativă; lezarea sa - intervenţie precoce, constând în limfadenectomie regională precoce. Primele şi cele mai spectaculoase rezultate au fost obţinute în melanomul malign - pe o serie de 379 cazuri Vogt et al. (art.cit.) detectează ganglionul santinelă în nu mai puţin de 99% (376 cazuri). Tentată şi în cancerul de sân şi de prostată, metoda nu este încă la fel de bine pusă la punct dar rezultatele sunt din ce în ce mai promiţătoare - o creştere a identificării, pe 2 serii ale aceleaşi echipe, de la 9 din 86 investigaţii, la 55 din 56 în cancerul de sân iar pentru cancerul de prostată, din 50 de pacienţi investigaţii, doar la unul ganglionul santinelă nu a putut fi identificat iar la un alt pacient, fără ganglion santinelă, s-au identificat micrometastaze într-un alt ganglion. Permiţând o mai bună stadializare şi selectarea pacienţilor cu metastaze pentru intervenţie precoce, ganglionul santinelă promite a îmbunătăţi semnificativ diagnosticul şi terapia, cel puţin a unor tipuri de cancer - şi prin aceasta, îmbunătăţirea duratei şi a calităţii vieţii celor afectaţi. (Vogt H. et al., *Der Nuklearmediziner*, 199, 4, 22, 233-242; Bachter D. et al., *Der Nuklearmediziner*, 199, 4, 22, 245-252)

Carmen Vulpoi

CANCERUL RENAL ŞI DE VEZICĂ URINARĂ - RELAŢIA CU CONSUMUL DE CEAI

Studii epidemiologice recente sugerează că ceaiul (*Camellia sinensis*), poate avea un efect protectiv împotriva cancerelor tractului urinar. Autorii au examinat legătura între consumul uzual de ceai al unui adult şi riscul apariţiei cancerelor renal şi al vezicii urinare în populaţia generală - legătură bazată pe un studiu tip caz -control care a inclus 1452 pacienţi cu cancer al vezicii urinare, 406 pacienţi cu cancer renal şi 2434 martori. Pentru cancerul vezicii urinare, apărut la consumatorii ocazionali de ceai, odds ratio (OR) în funcţie de vârstă şi sex, pentru un interval de încredere 95% (IC 95) a fost de 0,9 (0,7-1,1) pentru cei ce beau mai puţin de o ceaşcă pe zi, 1,0 (0,8-1,2) pentru 1-2,6 ceşti pe zi şi 0,9 (0,7-1,1) pentru consumatorii a mai mult de 2,6 ceşti pe zi. Autorii studiului au remarcat o scădere sugestivă a riscului la persoanele care consumă mai mult de 5 ceşti pe zi (OR=0,7), dar nu au găsit dovezi ale relaţiei cu doza ingerată. În studiile stratificate în funcţie de consumul mediu de lichide (2,6 litri pe zi) s-a constatat o relaţie inversă între ingestia de ceai printre persoanele care beau lichide în cantitate mai mică decât media (OR=0,5) şi nici o relaţie la cei care consumă cantitate mai mare de lichide. Prin contrast, apariţia cancerului renal nu a fost relaţionată cu consumul de ceai. Autorii menţionează că rezultatele acestui studiu nu sunt alterate de corecţia factorilor de risc specifici (incluzând aici riscul ocupaţional, antecedentele familiale, consumul total de lichide pe zi, consumul de apă clorurată, consumul de vegetale, cafea, grăsimi, carne, fumat). În concluzie, autorii consideră că studiul oferă doar un mic suport pentru susţinerea relaţiei inverse între consumul de ceai şi riscul apariţiei cancerului renal şi al celui de vezică urinară. (Bianchi G.D. et al., *Am J Epidemiol*, 2000, 151, 4, 377-83)

Mihaela Grigoriu-Merchez

OBŢINEREA DE MASĂ ERITROCITARĂ PRIN METODA SEPARĂRII ÎN GRADIENT ÎNALT DE CÂMP MAGNETIC

Al. D. Ciochină*, Gh. Iacob, N. Rezlescu****
* Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
**Institutul Naţional de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică Tehnică - IFT Iaşi

THE USE OF HIGH GRADIENT MAGNETIC SEPARATION (HGMS) IN OBTAINING RED BLOOD CELLS MASS (Abstract): This paper presents the „high gradient magnetic separation" (HGMS) and its use in red blood cells separation. A high gradient magnetic field system is described (set up from a filamentary iron-magnetic matrix), that is specially designet for red blood cells capture. The configurations and the conditions that are needed for the red blood cells concentration process to allow the red blood cells mass to by obtained are evaluated. Finally, another possible technique of red blood cells concentration based on a type of continual magnetic separation is described. **Key words**: HIGH GRADIENT MAGNETIC SEPARATION, RED BLOOD CELLS, MAGNETIC CAPTURE.

Aplicaţiile metodelor magnetice de separare în domeniul biomedical au început să fie studiate intens începând cu ultimul deceniu.

Separarea magnetică este un procedeu fizic bazat pe fenomenele magnetice şi pe proprietăţile magnetice ale substanţelor. Esenţa acestui proces constă în acţiunea diferită asupra componentelor unui amestec a forţei magnetice (F_M) în concurenţă cu forţe de altă natură, precum dragarea hidrodinamică (F_{HD}), greutatea (F_G), frecarea (F_F) şi altele.

Tehnica separării în gradient înalt de câmp magnetic, cunoscută internaţional ca metoda High Gradient Magnetic Separation (HGMS) a apărut din necesitatea practică de a separa particule extrem de fine şi slab magnetice imersate în medii lichide.

Un sistem HGMS se caracterizează printr-o matrice feromagnetică ce constituie partea activă de captare. Matricea este un ansamblu alcătuit din elemente magnetizabile de mici dimensiuni (fire, bile sau benzi). Cea mai utilizată matrice este realizată din fire subţiri magnetizabile şi inoxidabile (aşa-numita „lână magnetică"). Rolul lor este de a crea neuniformităţi locale ale câmpului magnetic de fond, neuniformităţi care favorizează apariţia unor forţe magnetice intense, necesare captării şi reţinerii particulelor foarte mici şi cu proprietăţi magnetice foarte slabe aşa cum este cazul celulelor sangvine (2).

Exprimarea matematică a acestui tip de forţă magnetică este:

$$F_M = \mu_0 V_p (\chi_p - \chi_L) H |\nabla H|,$$

unde V_p este volumul particulei, χ_p este susceptibilitatea magnetică a particulei (o mărime ce caracterizează aptitudinea de magnetizare a unui material, când acesta este introdus într-un câmp magnetic), χ_L este susceptibilitatea mediului lichid, H este intensitatea câmpului magnetic aplicat, iar ∇H este gradientul câmpului magnetic, ce indică gradul de neuniformitate al acestuia (4).

După cum se observă, forţa magnetică depinde în egală măsură de H şi de ∇H: de unde concluzia că pentru obţinerea unei valori mari a forţei magnetice de captare (mai ales în cazul unei particule sau celule cu volum foarte mic şi slab magnetică) este

necesară aplicarea un câmp magnetic de fond de valoare mare concomitent cu crearea unor neuniformităţi pe distanţe mici şi cât mai pronunţate în zona de captare magnetică.

Generarea câmpurilor magnetice intense se poate obţine cu magneţi permanenţi din ultima generaţie (cu pământuri rare), cu electromagneţi clasici, sau cu sisteme supraconductoare.

Matricele crează o multitudine de puncte de captare, deci o suprafaţă foarte mare activă magnetic, cu toate că volumul efectiv ocupat de ele în spaţiul util de separare este relativ scăzut (2 - 5%).

În figura 1 este ilustrată o structură a câmpului magnetic într-un loc de captare creat între două fire ale matricei magnetizate (5).

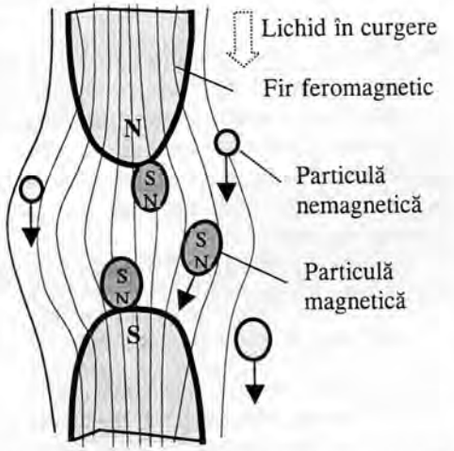


Fig. 1. Structura unui loc de captare magnetică

Se observă că intr-o particulă magnetică (care poate fi şi o celulă sau un microorganism) este indus un moment magnetic ce depinde de valoarea susceptibilităţii magnetice medii a corpusculului şi de intensitatea câmpului aplicat. Acest gen de particule sunt atrase şi reţinute pe firele matricei. Particulele nemagnetice, care au susceptibilitatea negativă (diamagnetice) nu sunt afectate de câmpul magnetic şi vor fi antrenate de lichidul în curgere.

În medicină şi în biologie, metoda HGMS este studiată in grupe de lucru interdisciplinare (medici, fizicieni, chimişti, bioingineri) şi se axează spre mai multe direcţii, printre care şi separarea componentelor sângelui uman (3).

Separarea sângelui în componentele sale, globule albe (GA), globule roşii (GR), plachete, plasmă etc., se bazează pe diferenţele dintre proprietăţile lor fizice, cum ar fi diferenţa dintre densităţi (la separarea prin centrifugare), sau diferenţa dintre proprietăţile electrice (în electroforeză).

S-a constatat însă că există şi diferenţe între proprietăţile magnetice, de regulă mai mari decât cele dintre densităţi. Astfel, hemoglobina are în componenţă atomi de fier, care în anumite situaţii îi conferă un caracter paramagnetic (la 24° C , $\chi = 1{,}8 \cdot 10^{-5}$). În consecinţă, GR, ce conţin cca. 28 % hemoglobină, pot fi captate şi reţinute într-un sistem HGMS.

Diferenţa de susceptibilitate magnetică între diferitele forme de hemoglobină (oxihemoglobină, methemoglobină) sau între cantitatea de methemoglobină din GR face posibilă separarea.

Faptul că eritrocitele îmbătrânite conţin mai multă methemoglobină decât cele tinere, o separare magnetică ar permite eliminarea acestora din sânge în cazul unor anemii cronice, când transfuziile repetate produc o depunere excesivă de fier în ţesuturi.

Parazitul malariei digeră hemoglobina şi o transformă în produse oxidate, proces ce conferă un caracter paramagnetic accentuat globulelor roşii contaminate. Ca urmare, ele pot fi eliminate dintre globulele roşii sănătoase prin separare HGMS.

Spre deosebire de eritrocite, restul celulelor sanguine (limfocitele, trombocilele etc.) sunt, de regulă, diamagnetice (au susceptibilitatea negativă, $\chi < 0$) şi traiectoria lor nu va fi afectată la trecerea prin câmpul magnetic (6).

Separarea magnetică a eritrocitelor se poate face prin două procedee distincte : un procedeu discontinuu şi un procedeu continuu.

În cadrul *procedeului discontinuu (sau ciclic)* se disting, în general, două etape. Prima etapă constă în captarea eritrocitelor din plasma în curgere, reţinerea acestora şi formarea unor depozite pe firele matricei HGMS, magnetizată prin aplicarea unui câmp magnetic din exterior. In momentul în care depozitele de eritrocite ajung la saturaţie (nu se mai produce o creştere a acestora), se procedează la îndepărtarea lor prin anularea câmpului magnetic.

În figura 2 este ilustrat un sistem HGMS cu funcţionare ciclică. El are ca parte activă o matrice filamentară, alcătuită dintr-o reţea ordonată de fire aşezate paralel cu direcţia de curgere şi perpendicular pe câmpul magnetic H (configuraţie denumită axială). Matricea este plasată într-o incintă etanşă, de formă cilindrică. Din sângele care trece prin incintă vor fi captate şi reţinute pe

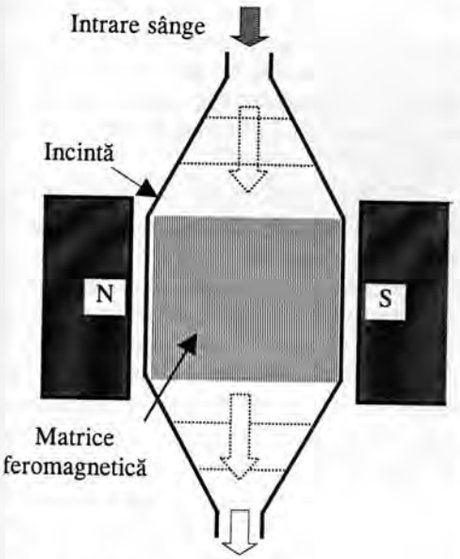


Fig. 2. Sistem HGMS pentru separarea discontinuă a eritrocitelor din sânge.

firele matricei, sub formă de straturi succesive (fig. 3), numai globulele roşii (sau alte tipuri de celule cu susceptibilitate pozitivă), limfocitele străbătând incinta fără a fi deviate magnetic. În momentul când pe fire s-au format depozite saturate cu hematii, se sistează introducerea sângelui în incintă şi se anulează câmpul magnetic aplicat. Firele se vor demagnetiza, depozitele se vor desface, iar introducerea în incintă a unui lichid de antrenare adecvat va permite colectarea globulelor roşii.

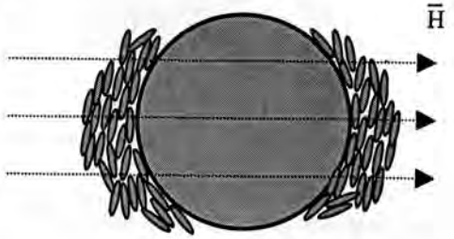


Fig. 3. Depozit de eritrocite format pe un fir feromagnetic.

Pentru a realiza doar o concentrare de hematii în sângele tratat magnetic este suficient a trece prin incintă câteva volume, după care se recoltează ultimul volum de sânge rămas în incintă, care va conţine o populaţie crescută de globule roşii.

Eficacitatea procesului de separare prin procedeul discontinuu depinde de o serie de factori constructivi şi funcţionali. Captarea unui număr cât mai mare de eritrocite presupune ca matricea HGMS să fie alcătuită din fire foarte subţiri (15-25 μm diametru), pentru a crea gradienţi accentuaţi de câmp magnetic şi cu suprafaţa netedă pentru evitarea deteriorării celulelor. Factorul de împachetare al matricei, definit ca raportul procentual dintre volumul efectiv al firelor şi volumul ocupat de ele, se poate situa la valoarea de 5%, întrucât eritrocitele au o tendinţă foarte slabă de captare pur mecanică. Dintre parametrii funcţionali, cei mai importanţi sunt intensitatea H şi valoarea

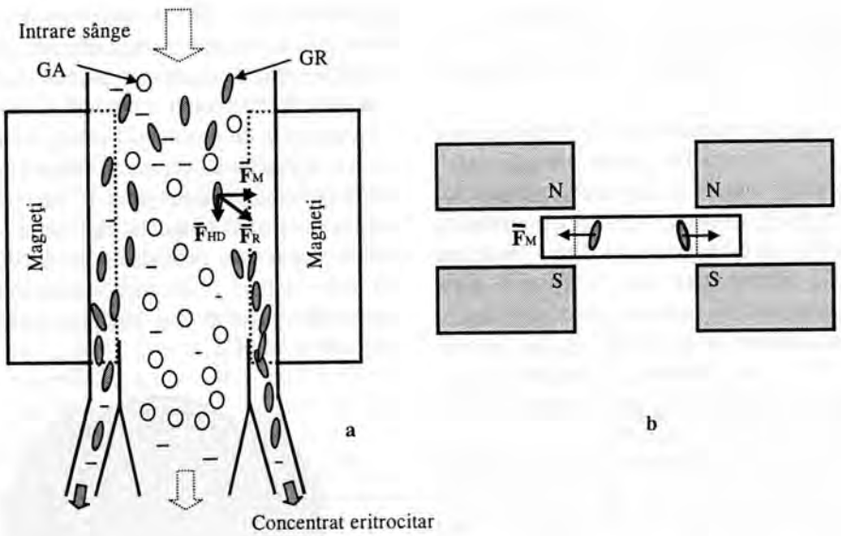


Fig. 4 Sistem pentru separarea continuă a eritrocitelor cu microcameră de curgere : a - principiul de funcţionare ; b - structură magnetică.

vitezei medii de curgere a sângelui prin secţiunea transversală a matricei. O eficienţă ridicată a captării hematiilor (65 - 90 %) se poate obţine la valori mari ale câmpului de fond (19 - 25 kOe) şi la viteze relativ mici (0,5 - 2 mm/s) (7).

Procedeul continuu, spre deosebire de cel anterior, se bazează pe modifirarea traiectoriei de curgere a eritrocitei şi nu pe captarea ei (fig. 4).

Incinta în care se desfăşoară procesul este o microcameră de formă paralelipipedică, plasată între două perechi de poli magnetici. Sângele este antrenat prin microcameră într-o curgere cât mai laminară. Forţa magnetică deviază de la traiectorie doar eritrocitele, care se vor aglomera treptat spre pereţii laterali ai microcamerei, formând un concentrat eritrocitar. O eventuală trecere a acestuia printr-un al doilea sistem de separare (sisteme înseriate), poate conduce la ridicarea purităţii concentratului eritrocitar.

O altă variantă a procedeului continuu este ilustrată în figura 5. În acest caz, sistemul magnetic cvadripolar permite apariţia unor forţe magnetice orientate radial spre pereţii camerei de curgere, de formă tubulară (8). Devierea exclusivă a eritrocitelor sub acţiunea forţelor magnetice va face ca la partea inferioară a tubului în zona din apropierea pereţilor să existe un concentrat eritrocitar, iar în partea centrală o plasmă foarte săracă în hematii.

Eficienţa procedeului continuu depinde în foarte mare măsură de caracterul curgerii prin microcamera de separare : aceasta trebuie să fie cât mai laminară, în caz contrar (curgere turbulentă), procesul de deviere magnetică a eritrocitelor nu se poate desfăşura. De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că poziţia de fixare a microcamerei faţă de sistemul magnetic exterior poate avea influenţă asupra eficacităţii separării.

Procedeul continuu are avantajul faţă de cel ciclic că nu necesită aplicarea unor câmpuri magnetice de valori foarte mari. Intensităţi de 5-6 kOe sunt suficiente şi acestea se pot obţine şi cu ajutorul unor magneţi

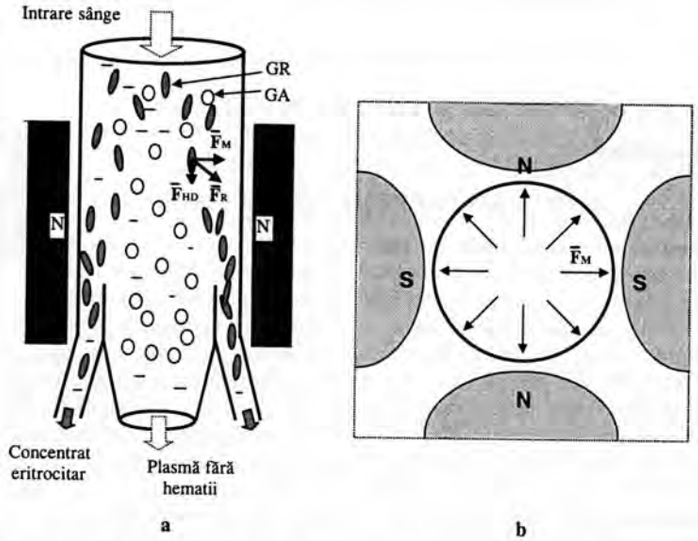


Fig. 5. Sistem magnetic cuadripolar pentru separarea continuă a eritrocitelor : a - principiul de funcţionare ; b - structură magnetică.

permanenţi de înaltă energie, cum sunt cei cu pământuri rare (1).

Metoda magnetică de separare a eritrocitelor din sânge prezintă interes atât din punct de vedere clinic, cât şi ştiinţific.

BIBLIOGRAFIE

1. Blankenstein G., Microfabricated flow system for magnetic cell and particle separation, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 233-245.
2. Iacob Gh., Separarea magnetică în gradient înalt de câmp (HGMS), în *Aspecte tehnologice în fizica separării magnetice*, Teză de doctorat, Iaşi, 1997, 7-22.
3. Iacob Gh., Ciochină Al.D., Perspective privind separarea componentelor sângelui uman şi tratarea tumorilor prin metode magnetice, *Rev. Med. Chir.*, 1999, vol.103, 3-4, 230-235.
4. Rezlescu N., Bădescu V., Bradu E.B., Iacob Gh., Separarea magnetică de ordinul I, în *Principiile separării magnetice a materialelor*, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1984, 32-74.
5. Rezlescu N., Bădescu V., Bradu E.B., Iacob Gh., Separatoare magnetice de ordinul I, în *Principiile separării magnetice a materialelor*, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1984, 125-170.
6. Rezlescu N., Bradu E.B., Aplicaţii speciale ale separării magnetice, în *Aplicaţiile separării magnetice a materialelor*, Editura Academiei Române, Bucureşti, 1989, 213-222.
7. Richards A.J., Roath O.S., Smith R.J.S., Watson J.H.P., The Mechanisms of High Gradient Magnetic Separation of Human Blood and Bone Marrow, *IEEE Transactions on Magnetics.*,1996, 32 (2), 459-470.
8. Zborowski M., Moore L.R., Sun L., Chalmers J.J., Continuous-flow magnetic cell sorting using soluble immunomagnetic label, *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*, Plenum Press, New York, 1997, 247-260.

NOUTĂŢI

CHIRURGIA LAPAROSCOPICA A TIROIDEI

Paratiroidectomia endoscopică tinde, de 2 ani, să ia locul celei clasice. În mod surprinzător însă tiroidectomia endoscopică nu are acelaşi răsunet, în pofida unor raportări sporadice asupra acestei proceduri. Acest fapt se datorează, probabil, dimensiunilor diferite ale leziunilor tiroidiene, de multe ori foarte voluminoase, ca şi faptului că malignitatea nodulilor tiroidieni nu poate fi întotdeauna presupusă preoperator. Tumorile foliculare sunt cele mai expuse impreciziei diagnosticului preoperator – în pofida perfecţionării puncţiei aspiraţie, această explorare nu poate exclude malignitatea în cazul nodulilor foliculari, mulţi fiind operaţi iar postoperator dovedindu-se benigni. Cum de multe ori nu depăşesc 3 cm în diametru, aceşti noduli par a fi candidaţi ideali pentru chirurgie laparoscopică. Pe o serie de 12 cazuri, echipa italiană condusă de P.Miccoli (art.cit.) realizează lobectomii minim invazive (incizie de 15 mm), video asistate, cu o durată medie de 87 minute, fără efecte adverse (în special pareză a nervului laringeu inferior), cu durată minimă de spitalizare şi rezultat cosmetic considerat excelent de către toţi pacienţii. Echografia efectuată 2 luni după intervenţie a confirmat radicalitatea lobectomiei. Un singur pacient a necesitat convertirea în intervenţie standard din cauza unei sângerări a pediculului superior ce nu a putut fi controlată sub endoscopie. Eficacitatea, siguranţa şi – de ce nu? – eleganţa acestui tip de intervenţie o recomandă pentru nodulii tiroidieni de dimensiuni moderate. Indicaţiile şi limitele acestui procedeu necesită, desigur, investigaţii ulterioare. (Miccoli P. et al., *J Endocrinol Invest*, 1999, 22, 849-851)

Carmen Vulpoi

RAPORTUL BĂIEŢI/FETIŢE LA NAŞTERE, MĂRIMEA FAMILIEI ŞI RANGUL NOU-NĂSCUTULUI

În numeroase ţări, raportul băieţi/fetiţe la naştere a variat semnificativ de-a lungul ultimului secol, dar cauzele acestor variaţii nu sunt cunoscute. Un studiu realizat în Danemarca, în perioada 1960–1994 a condus la ideea că există o legătură strânsă între scăderea numărului de membri ai familiei şi scăderea raportului băieţi/fetiţe (M/F). Pentru a explica această ipoteză, autorii studiului au examinat raportul M/F şi rangul nou-născutului pe un lot de 1 403 021 de copii născuţi din 700 030 de cupluri; 51,2% din nou-născuţii de rang 1 au fost de sex masculin. Cu toate acestea, familiile cu băieţi au prezentat o mai mare probabilitate de a avea încă un copil (heterogenitate biologică). În familiile cu trei băieţi, al patrulea copil a fost, în 52,4% din cazuri, tot de sex masculin, procentul variind direct proporţional cu numărul de copii de sex masculin avuţi anterior ($p = 0,0007$). Mai mult, cuplurile cu băieţi au continuat să aibă copii. Rezumând, autorii au presupus că scăderea raportului băieţi/fetiţe în Danemarca şi probabil şi în celelalte ţări europene ar fi în principal atribuită unor efecte precum scăderea mărimii familiei, heterogenitatea biologică şi preferinţa pentru sexul copilului. De ce pentru familiile cu băieţi este mai probabil să aibă tot băieţi reprezintă încă o necunoscută. (Biggar R. J. et al., *Am J Epidemiol*, 1999, 150, 9, 957-62)

Alina-Mihaela Manole

TEZE DE DOCTORAT

CONTRIBUŢII LA STUDIUL MANIFESTĂRILOR CRANIO-MAXILO-FACIALE ÎN ENDOCRINOPATII NANISMUL HIPOFIZAR ŞI SINDROMUL TURNER

Conducător ştiinţific: Prof. Dr. Valentina Dorobăţ
Doctorand: Adriana Bălan

Lucrarea vizează o temă de actualitate, pe deoparte legat de faptul că în marea lor majoritate pacienţii cu afecţiunile care fac obiectul studiului se adresează în principal cu speranţa ameliorării tulburărilor staturale şi morfogenetice, iar pe de altă parte în legătură cu insuficienta evaluare a acestora sub aspectul descriptiv al fenotipurilor şi aceasta în strânsă corelaţie cu limitele obiective ale posibilităţilor investigaţionale – aspect subliniat în motivarea opţiunii de către autoare care îşi propune ca prin mijloace multiple, utilizând metode moderne de explorare, într-un sistem de abordare interdisciplinar, să evalueze manifestările cranio-maxilo-faciale la copilul cu nanism hipofizar şi sindrom Turner.

Partea generală a lucrării este structurată în cinci capitole. Capitolul 1 şi 2 este rezervat procesului morfogenetic al viscerocraniului şi de creştere al sistemului dento-maxilo-facial.

Redactarea este concisă, claritatea fiind relevată şi de o ilustrare bine aleasă.

Sunt prezentate repere embriologice necesare înţelegerii diferenţierii şi maturării morfologice a viscerocraniului precum şi factorii care intervin inductor şi reglator. Prin prisma datelor actuale ale literaturii sunt prezentate noutăţi în cunoaşterea suportului genetic al dezvoltării sistemului dento-maxilo-facial.

Capitolul 3 şi 4 abordează problemele de creştere şi dezvoltare fizică generală şi a sistemului dento-maxilo-facial în cele două entităţi clinice studiate precum şi descrierea de tehnici şi norme de evaluare a anomaliilor dento-maxilare. Capitolul 5 expune sintetic posibilităţile actuale şi rezultatele în tratamentul non stomatologic al celor două afecţiuni.

Partea personală este prezentată pornind de la motivaţia şi scopul studiului şi cuprinde în structură loturile martor şi ale subiecţilor cu nanism hipofizar şi sindrom Turner.

Frecvenţa celor două entităţi abordate în cadrul general al endocrinopatiilor cu adresabilitate la vârsta copilăriei şi adolescenţei, repartiţia lor pe sexe şi grupe de vârstă sau medii de proveniență este comentată sub aspect corelativ, având la bază cazuistica Clinicii Endocrinologice şi a Centrului de Genetică Medicală Umană Iaşi. Cele 40 de cazuri cu nanism hipofizar şi 41 cu sindrom Turner reprezintă o cazuistică bogată în plan naţional şi care conferă semnificaţie rezultatelor studiului autoarei.

Modificările sistemului cranio-maxilo-facial sunt integrate dezvoltării fizice generale şi prudent comentate sub aspectul relevanţei corelative cu parametrii dezvoltării fizice generale. Abordarea complexă a faptelor studiate printr-o metodologie diversă şi modernă conferă studiului o valoare reală cu înalt coeficient de obiectivitate. Autoarea utilizează relaţiile oferite de explorarea computertomografică şi echotomografică a cazurilor, metode utilizate restrâns până în prezent, precum şi contribuţia metodelor morfometrice în cunatificarea modificărilor constatate şi valoarea lor în supravegherea tendinţelor de evoluţie a acestora. Reţine atenţia şi intenţia de prezentare a unui bilanţ preliminar al rezultatelor tratamentului cu rhGH, care ar putea reprezenta o reuşită în tratamentul tulburărilor dismorfogenetice din cele două afecţiuni studiate.

Concluziile generale ale studiului sunt formulate concis şi sunt riguros susţinute de faptele cercetării. Lucrarea are un suport ilustrativ bogat, referirile bibliografice sunt numeroase şi de actualitate cuprinzând practic toate domeniile în relaţie cu tema lucrării.

NERVUL FACIAL EXTRACRANIAN - CONSIDERAŢII ANATOMICE, CHIRURGICALE ŞI EXPERIMENTALE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Ion Petrovanu
Doctorand : Dragoş Pieptu

Teza constituie o analiză a nervului facial extracranian efectuată în dublă calitate de anatomist şi chirurg plastician, completată de activitatea în laboratorul de microchirurgie experimentală, cu scopul de a găsi cele mai potrivite metode chirurgicale de corecţie.

Lucrarea se deschide cu un studiu amănunţit al traiectului extracranian al facialului ce confruntă observaţiile personale cu datele prezentate în literatură, care conchide că nu se pot face tipare ale arborizaţiei nervului şi nu se pot crea modele de ramificaţie rigide atât timp cât scopul facialului este de a forma un plex şi nu de a da ramuri.

În cazul paraliziei periferice de facial există întotdeauna deficit comun pe sistemul de conducere şi cel efector, iar metoda reconstructivă trebuie să ţină seama de această realitate. Decizia strategiei de reconstrucţie şi a tehnicii chirurgicale adoptate este dependentă de analiza a şase factori : etiologie, localizare, tipul paraliziei, intervalul de la instalare, starea de sănătate a pacientului, cerinţele şi gradul de colaborare ale acestuia. Concepţia tactică trebuie să cuprindă o imagine de ansamblu, dinamică, în care protejarea ochiului nu mai este un scop primordial, ci o etapă în atingerea scopului final - mişcări selective pe fiecare regiune a feţei, de amplitudine şi forţă acceptabilă şi controlabilă, integrabile într-un aspect unitar. Scopurile reconstrucţiei, în ordinea complexităţii şi dificultăţii de realizat, sunt : aspect normal în repaus, simetrie la mişcare voluntară, refacerea controlului sfincterelor (ocular, oral şi nazal), simetrie la mişcări „involuntare" şi balans în stările emoţionale. Nu există o tehnică chirurgicală care poate îndeplini toate aceste cerinţe. Până la găsirea soluţiilor ideale vom apela în continuare la metodele dinamice, dar şi la soluţii statice care trebuie să constituie un surplus în situaţii limită şi nu punctul de sprijin al strategiei terapeutice.

Alternativa de reconstrucţie a sistemului de conducere o poate constitui neurorafia termino-laterală, bazată pe ipoteza că, prin înmugurire laterală, un nerv donator se poate ramifica în afara teritoriului său obişnuit, spre a suplini un nerv al cărui capăt proximal nu mai este funcţional. Avantajele scontate în urma efectuării unei neurorafii tennino-laterale sunt : creşterea numărului de axoni regeneranţi, obţinerea selectivităţii dorite pentru miscările fine, posibilitatea utilizării în paralizii incomplete, când este necesar doar un „supliment" de inervare, utilizare în cazurile de paralizii de facial recente, incerte.

Este propus un model experimental original ce permite compararea eficacităţii funcţionale a neurorafiei termino-laterale cu cea a neurorafiei termino-terminale prin intermediul „indexului funcţional sciatic", cea mai obiectivă metodă de evaluare a refacerii funcţionale a reconstrucţiei unui nerv în condiţii experimentale. Scopul principal atins de experiment este de a stabili o modalitate fiabilă şi reproductibilă pe baza căreia echipe diferite de lucru să poată cerceta şi compara rezultatele funcţionale ale neurorafiei termino-laterale. Concluzia este că la ora actuală nu sunt cumulate date experimentale suficiente care să dovedească că refacerea funcţională utilă în urma unei suturi termino-laterale este un fenomen cert, perfect reproductibil. Din punct de vedere practic, sutura termino-laterală rămâne, deocamdată, o alternativă terapeutică de excepţie, ce poate fi utilizată clinic doar în cazuri selecţionate, numai atunci când alternativa calitativ superioară este exclusă şi cu deplina respectare a preceptului *„primum non nocere"*.

Cu toate că nu se poate încă obţine zâmbetul spontan, simetric bilateral, controlat emoţional, aplicarea algoritmurilor terapeutice standardizate permite rezultate foarte bune din punct de vedere funcţional şi estetic.

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

ISTORICUL CHIRURGIEI ROMÂNEŞTI (III)

Dintre elevii formaţi la Iaşi de N. Hortolomei se remarcă în mod deosebit Vladimir Buţureanu şi Oscar Franche. Primul, aşa cum am văzut, s-a afirmat ca autor al Tratatului de chirurgie alături de magistrul său şi ca profesor de clinică chirurgicală, după I. Tănăsescu (1940-1965), calitate în care elaborează procedeul de esofagoplastie cu ileocolon. Al doilea, devenit profesor de clinică chirurgicală şi urologică, după M. Ştefănescu-Galaţi (1942-1969), decan al Facultăţii de Medicină şi apoi rector al I.M.F. Iaşi, se distinge şi printr-o energică şi bine orientată activitate organizatorică la nivelul Facultăţii şi clinicilor, continuând astfel eforturile lui V. Nigel, L. Sculy, Amza Jianu, V. Bejan şi ale altora de a imprima un ritm ceva mai alert organizării clinicilor. După 1900, şcoala de chirurgie de la Iaşi, care includea catedrele de patologie externă, anatomie topografică şi medicină operatorie, clinicile chirurgicale propriu-zise şi clinicile chirurgicale specializate (obstetrică-ginecologie, urologie, ORL) s-a dezvoltat fără precedent, devenind sub îndrumarea lui Ernest Juvara, Amza Jianu şi Ion Tănăsescu o adevărată pepinieră a şcolii de chirurgie de la Bucureşti.

Dintre discipolii lui Ernest Juvara şi Amza Jianu, formaţi în timpul cât aceştia au funcţionat la Bucureşti, îi menţionăm pe Teodor Firică (1900-1978), E. Cristide (1896-1945) şi I. Făgărăşanu (1900-1987).

Teodor Firică este cunoscut prin contribuţiile sale deosebite în domeniul chirurgiei de urgenţă, monografia sa „Hemoragiile digestive superioare" constituind un tratat de referinţă în domeniu. **Epaminonda Cristide** s-a remarcat prin studiile sale monografice asupra seminomului ovarelor, osteomielitei acute a coloanei vertebrale şi colecistografiei. Asistent de anatomie topografică şi chirurgie experimentală a prof. Gerota, secundar al lui Ernest Juvara, **Ion Făgărăşanu** devine prin concurs, în 1938, chirurg şef al Spitalului Elias, nou înfiinţat, fundaţie a Academiei Române. În 1945 devine profesor de clinică chirurgicală la Facultatea de Medicină din Timişoara, nou creată, pentru ca, în 1949 să fie transferat la Bucureşti unde va organiza Spitalul „Prof. Dr. Carol Davila". I. Făgărăşanu înfiinţează primul laborator de explorare cu radioizotopi în chirurgie şi introduce radiomanometria şi colangiografia în chirurgia biliară. Face cercetări asupra patogeniei varicocelului şi varicelor ligamentului larg, are studii de anatomie asupra simpaticului lombar şi este coautor al Tratatului de chirurgie în 5 volume prin capitolul consacrat bolilor chirurgicale ale stomacului şi duodenului. Practică primele esogastrectomii pe cale abdominotoracică. Membru al Academiei şi a numeroase societăţi ştiinţifice, lasă literaturii române de specialitate o monografie valoroasă, „Chirurgia ficatului şi a căilor biliare extrahepatice". I. Făgărăşanu nu îşi uită ilustrul său înaintaş publicând, în 1962, lucrarea „Viaţa şi opera lui Thoma Ionescu".

Remarcăm dintre discipolii lui I. Făgărăşanu pe **Dumitru Burlui** (1920-1983), asistent de anatomie topografică, intern în serviciul chirurgical al Spitalului Elias, şef de lucrări la Spitalul „Carol Davila", profesor de clinică chirurgicală la Spitalul Caritas, care se impune prin originalele sale lucrări

în legătură cu tratamentul chirurgical al hipertensiunii portale, preluate şi de tratatele de specialitate apărute peste hotare. Chirurg desăvârşit, clinician perfect, operator cu imaginaţie a fost profesorul D. Burlui, unul dintre marii creatori ai chirugiei româneşti moderne (5).

Făcându-şi debutul în clinica prof. Amza Jianu, **Dan Gavriliu** devine şef de lucrări şi conferenţiar în clinica lui Ion Făgărăşanu, succedându-i acestuia, din 1967, în calitate de profesor, la conducerea clinicii. Numele lui rămâne legat de perfecţionarea procedeului de esofagoplastie cu tub gastric al lui A. Jianu, dar îndeosebi devine celebru prin propriul său procedeu, descris în toate tratatele de chirurgie din întreaga lume.

Contemporani cu marile progrese ale chirurgiei româneşti şi, în acelaşi timp, şi realizatori ai acestuia sunt şi discipolii formaţi la şcoala lui N. Hortolomei: Th. Burghele (1905-1977), Voinea Marinescu (1915-1973), Ion Juvara (1912-1993) şi Dan Setlacec, care au ajuns profesori, şefi de şcoală, academicieni.

Absolvent al Facultăţii de Medicină din Iaşi, profesor, în cele din urmă, de clinică chirurgicală şi urologică la Spitalul Panduri din Bucureşti, **Th. Burghele** devine renumit prin contribuţia sa în problemele clinicii, patologiei şi terapeuticii urinare. „Urgenţele în urologie", „Tuberculoza urogenitală, „Rinichiul de şoc" sunt numai câteva dintre contribuţiile de valoare care i-au deschis drumul spre primirea ca membru în Academia Română (1963), Academia de Ştiinţe Medicale (1969) şi ca membru-asociat în Academia Franceză de Medicină şi Chirurgie. Împreună cu marii profesori contemporani cu el reeditează Tratatul de patologie chirurgicală, în 8 volume.

Cel de-al doilea discipol al lui N. Hortolomei, **Voinea Marinescu** se impune prin studiile experimentale şi clinice în domeniul chirurgiei cardiovasculare şi toracice, începute la Spitalul Colţea şi continuate la Spitalul Fundeni şi prin contribuţiile aduse în problema circulaţiei extracorporeale, a chirurgiei pe cord deschis.

Al treilea discipol, **Dan Setlacec,** devenit profesor de clinică chirurgicală la Spitalul Fundeni, se înscrie şi el prin preocupările sale de chirurgie cardiovasculară printre eminenţii elevi ai lui N. Hortolomei, afirmându-se însă în cele din urmă în chirurgia generală, domeniu în care are importante contribuţii personale devenind unul dintre cei mai mari chirurgi ai ţării noastre în perioada postbelică şi dezvoltând o puternică şcoală la cel mai mare spital bucureştean. Talentat istoriograf, fin cunoscător al vieţii chirurgicale româneşti a lăsat moştenire literaturii medicale din ţara noastră monografii excelente: „Medicina românească - Medicină europeană" în 2 volume, „Tumorile retroperitoneale", „Tumorile căilor biliare extrahepatice" ,Patologia chirugicală a glandelor suprarenale". „Hipertensiunea renovasculară, Hipertensiunea portală prin obstacol presinusoidal"etc.. Scoala de la Fundeni adusă pe culmile gloriei chirugicale de prof. D. Setlacec a fost continuată de M. Stăncescu, A. Popovici (11).

În fine, cel din urmă, **Ion Juvara,** a reuşit performanţa de a întruchipa într-un singur om anatomistul desăvârşit, fiziologul perfect, fiziopatologul, anestezistul-reanimator modern şi chirurgul artist, fapt demonstrat permanent, vreme de peste jumătate de veac, de activitatea şi de lucrările sale în domeniul chirurgiei experimentale, al clinicii şi terapeuticii chirurgicale.

Înfruntând vicisitudinile celui de-al II-lea război mondial, şcoala de chirurgie românească se dezvoltă în continuare, în condiţii mult mai grele după 1944, urmându-şi traiectoria ei luminoasă, croită tenace şi cu eforturi considerabile în universul chirurgical.

La Iaşi, această traiectorie este continuată de o întreagă pleiadă de chirurgi, îndrumată şi formată în cea mai mare parte de prof. **Vladimir Buţureanu** (1895-1979). Absolvent

al Facultăţii de Medicină din Iaşi, discipol eminent al lui I. Tănăsescu şi N. Hortolomei, cu studii de specializare la Paris în clinicile lui Pouchet, J. Gosset şi S. Blondin, Vl. Buţureanu devine în 1936 profesor de medicină operatorie, disciplină pe care o dezvoltă cu tehnici actualizate şi o înscrie ca obligatorie pentru desăvârşirea oricărui chirurg. Activitatea ştiinţifică a lui Vl. Buţureanu s-a împletit armonios cu cea operatorie, timp de mai bine de jumătate de veac, asigurându-i o experienţă mai puţin obişnuită, cu mii de intervenţii, în special în domeniul patologiei tiroidiene, toracice şi abdominale, materializată în peste 200 de lucrări. Între acestea se detaşează studiul monografic „Chirurgia ulcerului gastric şi duodenal", apărută la Iaşi, în 1928 şi apoi la Paris, în 1931. Preocupările pentru chirurgia stomacului au rămas o pasiune pentru Vl. Buţureanu, ilustrată de peste 2000 intervenţii consemnate în lucrări şi rapoarte privind indicaţiile, tehnica şi rezultatele tratamentului chirurgical în ulcerul gastric şi duodenal. Intelectual distins, de o largă cultură, membru al Societăţii Internaţionale de Chirurgie, Vl. Buţureanu a ştiut să-şi transmită cunoştinţele şi experienţa sa, să-şi imprime calităţile umane şi chirurgicale colaboratorilor săi, formând la Iaşi o adevărată pleiadă de valoroşi chirurgi (D. Dragomir, Gh. Popovici, D. Pascu, D. Mârţu, C. Lazăr, I. Jitaru, C. Dolinescu, V. Strat, M. Chifan, Gh. Floareş, C. Pleşa, Şt. Mihalache etc.), care a dus şi duce mai departe tradiţia temeinic fundamentată a chirurgiei ieşene, făcând-o mereu să strălucească în contextul şcolii medicale româneşti (6).

O a doua mare personalitate a chirurgiei ieşene, **Prof. Dr. Gh. Chipail** (1905-1997), absolvent al Facultăţii de Medicină din Iaşi (1930), elev al lui N. Hortolomei şi T. Nasta, ajunge medic primar, în 1942 şi profesor la Clinica a III-a Chirurgicală Iaşi, în 1944 pe care o conduce vreme de 30 de ani. Operator curajos, a practicat o chirurgie de avangardă, de la ortopedie la chirurgie abdominală majoră şi cardiacă (comisurotomie pentru stenoză mitrală, în 1954), realizând aproape 30.000 de intervenţii chirurgicale. Chirurg desăvârşit, cu mare putere de muncă, a format numeroşi elevi - M. Diaconescu, Cr. Dragomir, C. Pleşa, M. Stoian, viitori profesori care i-au urmat la catedră.

Nu putem ignora şcoala de chirurgie de la Cluj, centru medical care şi-a adus o contribuţie hotărâtoare în dezvoltarea chirurgiei româneşti prin profesori de renume, cum ar fi Al. Pop, A.Nana, Cr. Mircioiu, G. Ionescu, C. Toader, G. Funariu, S. Duca.

Dezvoltarea şcolilor de chirurgie pe întreg arealul românesc, începută, aşa cum am văzut, după primul război mondial, continuă şi după 1944 cu sprijinul nemijlocit al şcolilor din Bucureşti, Iaşi şi Cluj. În 1945 iau fiinţă Facultăţile de Medicină din Timişoara şi din Tg. Mureş, cu câte două clinici chirurgicale fiecare. Întâii titulari ai acestor catedre au fost Ion Făgărăşanu şi Ion Mureşan la Timişoara, iar la Tg. Mureş Ion Pop D. Popa şi Zoltan Papai. După chemarea la Bucureşti, în 1949, a prof. Ion Făgărăşanu, catedra acestuia este ocupată de **Pius Brânzeu,** care mai apoi devine şi rectorul Institutului de Medicină şi Farmacie din Timişoara. Fost conferenţiar al catedrei, experimentat ca intern şi colaborator al prof. Leriche în Franţa, Pius Brânzeu se impune în scurtă vreme ca un bun organizator al şcolii de chirurgie nou creată la Timişoara şi în plan ştiinţific prin lucrările sale privind chirurgia venelor, lucrările de clinică şi de deontologie chirurgicală. Îi urmează la catedră profesorii C. Caloghera, P. Ignat, P. Rădulescu. Şcoala de chirurgie din Timişoara este cunoscută şi prin activitatea discipolilor Mureşan şi Danicico.

Şcoala de chirurgie de la Tg. Mureş este dezvoltată de V. E. Bancu şi elevii săi. **Prof. Dr. Emilian Bancu** (1925-1994), absolvent al Facultăţii de Medicină din Cluj (1951), se dedică chirurgiei sub bagheta profesorilor A. Pop, A. Nana, şi parcurge toate treptele ierarhiei didactice universitate, ajungând

profesor, în 1970, la Facultatea de Medicină din Tg. Mureş. Dascăl prin vocaţie, chirurg talentat, a reuşit să formeze în cei peste 30 de ani de activitate o şcoală de chirurgie valoroasă la Tg. Mureş. Cercetător pasionat, a publicat numeroase articole, a scris cursuri şi monografii şi a iniţiat un ciclu de simpozioane - „Preocupări deosebite în chirurgie" (2).

În 1972, prin înfiinţarea Facultăţii de Medicină de la Craiova şi prin încredinţarea Catedrei de clinică chirurgicală profesorului **N. Buşu**, discipol al lui N. Hortolomei, şcoala de chirurgie românească îşi lărgeşte şi diversifică aria de manifestare.

În 1952, se înfiinţează Institutul pentru Perfecţionarea şi Specializarea Medicilor. Pe lângă un contact mai sistematic cu noile cuceriri în domeniu, acesta a contribuit la o mai bună configurare şi accentuare a profilurilor chirurgicale din centrele universitare, prin catedrele de specialitate create aici, ţinuta înalt academică a acestuia fiind slujită cu devotament de mari personalităţi ale chirurgiei româneşti.

În spiritul modernizării chirurgiei româneşti un rol de seamă l-a avut înfiinţarea Spitalului de Urgenţă din Bucureşti. **Chirurgia de la „Urgenţă"**, cu o statistică impresionantă, a fost şi este o şcoală de elită care a produs multe valori autentice. Şcoala de la Spitalul de Urgenţă se caracterizează prin acurateţe tehnică, rapiditate în execuţia intervenţiilor şi a reprezentat locul de formare a numeroşi chirurgi tineri. Alături de profesori celebri, ca Th. Firică, I. Ţurai, E. Papahagi, C. Petrescu, I. Şuteu, M. Ciurel, Gh. Ionescu, aici au lucrat şi chirurgi de mare valoare din reţeaua Ministerului Sănătăţii, din care amintim pe P. Blidaru. Om de ştiinţă eminent, organizator desăvârşit, scriitor neîntrecut în ale chirugiei **I. Ţurai** a contribuit efectiv la organizarea reţelei de urgenţa.

Clinica de chirurgie generală, anestezie şi reanimare de la Spitalul Fundeni a fost încredinţată prof. **Voinea Marinescu**, iar cea de urologie prof. **G. Olănescu**. Acesta din urmă a fost format la şcoala lui N. Hortolomei şi a continuat să dezvolte în acest spital învăţământul urologic românesc, fiind magistrul unor numeroase cadre şi autorul unor monografii de referinţă („Insuficienţa renală acută", „Profilaxia şi tratamentul litiazei renale" etc.). Succesorul său, **Prof. E. Proca,** format la şcoala lui Th. Burghele, excelează prin rezultatele obţinute în domeniul transplantului remal şi se impune ca fondator al Centrului de studii, specializat şi bine dotat, de la Spitalul Fundeni şi ca autor al unor însemnate lucrări de urologie, rămase de referinţă în domeniu. E. Proca a editat ultima ediţie a Tratatului unic de patologie chirurgicală în volume.

Clinica de ortopedie şi traumatologie de la Spitalul Brâncovenesc, condusă de **Alexandru Rădulescu** (1939-1956), fost director al Spitalului de Ortopedie din Cluj, urmează acelaşi curs, bine ritmat şi susţinut al specializării, ilustrat cu precădere de lucrările acestuia - „Tratatul de ortopedie chirurgicală" monografii de specialitate elaborate împreună cu colaboratorii, de numeroasele procedee de ortopedie şi de valoroşii săi discipoli (Denischi, Medrea, Cl. Baciu, A. Voinea).

Procesul de specializare este ilustrat şi de evoluţia Clinicii de chirurgie toracică de la Spitalul Filaret, condusă de C. Cărpinişan, înfiinţată în 1949, care a devenit o adevărată şcoală de specializare a medicilor din întreaga ţară. Absolvent al Facultăţii de Medicină din Cluj, **C. Cărpinişan** (1904-1970), experimentat în domeniu ca medic la sanatoriul Moroieni şi ca profesor de chirurgie toracică, rămâne în literatura de specialitate prin „Tratamentul chirurgical al tuberculozei pulmonare, al supuraţiilor pulmonare, al cancerului bronhopulmonar", care încununează edificator o activitate prodigioasă. Îi urmează la catedră prof. Coman.

Clinica de neurochirurgie de la Spitalul „Gh. Marinescu", preia şi dezvoltă în acelaşi sens, sub conducerea Prof. C. Arseni,

realizările obţinute prin laborioasa activitate a lui **D. Bagdasar** (1893-1946), creatorul acestei specialităţi la noi în ţară. Erudit clinician, specializat în neurochirurgie la Boston, D. Bagdasar este întemeietorul primului serviciu de neurochirurgie (1935) la Spitalul Central de Boli Nervoase şi autorul unor valoroase lucrări: „Tratamentul chirurgical al gomelor cerebrale", „Condroblastomul intracerebral", „Tuberculomul cerebral", „Tumorile cerebrale". Activitatea sa este continuată de **C. Arseni,** care pe lângă o bogată activitate practică se înscrie la loc de frunte în literatura de specialitate prin unanim apreciate lucrări: „Patologia vertebromedulară neurochirurgicală, „Traumatismele craniocerebrale", „Tuberculoamele sistemului nervos", „Tumorile ganglionilor bazali" şi Tratatul de neurologie în 5 volume. La IaşI şcoala de neurochorurgie este reprezentată de N. Oblu şi M. Rusu.

Clinicilor de tradiţie li se adaugă altele noi. Între acestea, menţionăm Clinica de chirurgie plastică şi reparatorie condusă de **Prof. Agripa Ionescu**, prin care procesul de diversificare şi de specializare a şcolii de chirurgie româneşti a fost continuat.

Merită de menţionat şi aportul adus de valoroşi oameni de ştiinţă români, care deşi nu au fost chirurgi, au contribuit prin descoperirile lor la dezvoltarea chirurgiei româneşti: **Nicolae Florescu** (1869-1939), elev al lui Thoma Ionescu, autorul primei grefe reuşite de rinichi la câine (1904); **Daniel Danielopolu** (1884-1955), de asemenea discipol al lui Thoma Ionescu, autor al primei operaţii asupra simpaticului cervical într-un caz de angină pectorală; **Nicolae Paulescu** (1869-1931), descoperitorul insulinei; **C. I. Parhon** (1874-1969), autorul primului tratat de endocrinologie din lume.

Paralel cu dezvoltarea chirurgiei în centrele universitare menţionăm activitatea de excepţie a unor chirurgi neuniversitari, deschizători de drum cum ar fi: C. Andreoiu la Ploieşti, Z. Krizsar la Oradea, Gh. Popovici la Bacău, C. Andriu la Suceava, Dimitriu la Brăila, B. Georgescu la Târgovişte, Gh. Iacomi la P. Neamţ.

Şcoala de chirurgie românească a format chirurgi bine instruiţi, la nivelul achiziţiilor europene, capabili să practice o chirurgie complexă, în deplină securitate şi lipsită de riscuri. Chirurgii formaţi în această şcoală au fost capabili să instruiască chirurgii tineri asigurând astfel continuitatea acestui proces. Cel mai grăitor exemplu îl reprezintă **şcoala de chirurgie de la Colţea,** un loc binecuvântat, marcată de personalitatea lui Thoma Ionescu şi N. Hortolomei, care au înţeles că o şcoală de chirurgie trebuie să fie complexă, bine ancorată în realitate şi să formeze oameni valoroşi. Şcoala de la Colţea a practicat o chirurgie generală modernă, în care s-au format cei mai valoroşi profesori de la Bucureşti şi din alte centre universitare, dintre care îi citâm pe Profesorii Juvara şi Setlacec (1). Profesorul Hortolomei, întemeietor al urologiei moderne, care s-a dezvoltat ulterior independent (Olănescu, Burghele, Juvara, Proca), a introdus în practică, prin Profesorul Litarcec, anestezia generală cu intubaţie, dezvoltând şcoala de anesteziologie românească şi a dezvoltat chirurgia cardiovasculară care a evoluat ca specialitate de sine stătătoare. De asemenea, Profesorul Ion Juvara, prin calităţile sale deosebite a ilustrat cu prisosinţă cele învăţate de la N. Hortolomei, înfiinţând şcoala chirurgicală de la Cantacuzino, din care s-au format unii din cei mai valoroşi chirurgi contemporani: Al. Prişcu, D. Gavriliu, D. Rădulescu, D. Burlui, C. Constantinescu, Fl. Mandache, N. Angelescu, C. Dragomirescu, C. Radu.

Ion Juvara (1913-1995) a fost un produs al şcolii de chirurgie româneşti, aşa cum era ea structurată înainte de al doilea război mondial. Chirurgul Juvara a fost un mare clinician, un excepţional tehnician, la care eleganţa actului chirurgical se armoniza cu responsabilitatea faţă de bolnav. Preocupările sale clinice şi chirurgicale au inclus

chirurgia generală şi chirurgia urologică, dar a manifestat un interes deosebit pentru chirurgia endocrinologică (tiroidiană, timică, pancreatică), chirurgia cardiovasculară şi toracică, chirurgia radicală a cancerelor digestive şi chirurgia căilor biliare. S-a preocupat cu precădere de chirurgia dificilă, reintervenţii, complicaţii, suferinţele după operaţiile pe stomac şi căile biliare. După cum aprecia Dan Setlacec, Juvara „a antrenat viaţa medicală, a provocat dezbateri, a ilustrat capacitatea de a asimila şi de a pătrunde practic în domenii noi ale chirurgiei, a îndemnat la o vie activitate profesională", a condus, practic, aproape 5 decenii activitatea chirurgicală din România, atât la Societatea de Chirurgie din Bucureşti, la Societatea Naţională de Chirurgie, pe care a prezidat-o între anii 1981-1985 cât şi la numeroase congrese din ţară. Literatura chirurgicală postbelică a beneficiat de aportul acestui mare chirurg prin numeroase lucrări publicate, monografii şi tratate („Chirurgia stomacului", „Chirurgia căilor biliare"), documente ale evoluţiei chirurgiei româneşti în epoca actuală. Clinicianul, tehnicianul, omul de ştiinţă au fost în deplină armonie cu dascălul şi profesorul. I. Juvara a instruit multe generaţii de interni, secundari, specialişti, primari, prin cursuri de perfecţionare, a format chirurgi valoroşi, unii dintre ei profesori-şefi de serviciu, fiecare purtând în el ceva din medicul şi din omul Juvara. Astfel, maestrul a dezvoltat şcoala de chirurgie în care s-a format.

Despre contemporani, adică despre cei aflaţi în floarea vârstei şi a deplinei maturizări profesionale, am avea deja numeroase motive ca să scriem. Să spunem, deocamdată, că o anume modestie ne opreşte sau, mult mai bine, să mărturisim o existenţă pe care, în orice caz, nu ne-o considerăm nici mai prejos, nici mai deasupra faţă de cea a înaintaşilor noştri, cărora prin aceste rânduri le aducem un modest omagiu.

Theodor Burghele spunea în puţine cuvinte, dar foarte sugestiv că **„Noi suntem ceea ce suntem datorită şcolii care ne-a format"**; de accea, niciodată cuvintele nu vor fi suficiente pentru a exprima recunoştinţa faţă de cei care au deschis şi au continuat drumul spre nivelul la care se plasează chirurgia românească actuală. Rândurile de mai sus se vor a fi o chemare plină de speranţe din care se înalţă credinţa că cei care alungă moartea nu vor muri, nicicând, de tot, că vor rămâne mereu în amintirea elevilor lor şi a celor pe care i-au salvat de la moarte. Să nu uităm niciodată că **„cine nu-şi recunoaşte şi nici nu-şi cinsteşte înaintaşii de la care a învăţat, cine nu-şi cunoaşte colegii cu tot ce au realizat, acela nu poate nimeri calea vieţii şi, cu atât mai mult, nu poate învăţa pe alţii"** (12) şi să încercăm să ne cunoaştem mai bine şi să scurtăm distanţele ce ne despart.

Prof.dr. Eugen Târcoveanu
Ion Chiriac, scriitor

Bibliografie

1. N. Angelescu: Societeatea Română de Chirurgie - un secol de activitate. Vol. „Rezumate" la Al XIX-lea Congres Naţional de Chirurgie, Bucureşti, mai 1998, pp. 9-12
2. N. Angelescu: In memoriam - Prof. Dr. Emilian Bancu. *Chirurgia*, 1996, nr. 3, pp. 95
3. N. Angelescu: Revista „Chirurgia" la 100 de ani. *Chirurgia*, 1997, nr. 1, pp. 7-9
4. E. Bancu: Istoricul chirurgiei româneşti în *Tratat de Patologie Chirurgicală*, vol. I, Ed. Medicală, 1989, pp. 33-37
5. E. Brătucu: In memoriam - Prof. Dr. Dumitru Burlui. *Chirurgia*, 1992, nr. 2, pp. 66-68
6. M. R. Diaconescu: *Prof. Dr. Vl. Buţureanu - Omagiu*. Ed. Răzeşu, P.Neamţ, 1995
7. I. Făgărăşanu: *Ernest Juvara omul şi opera*. Ed. Academiei RSR 1986

8. I. Făgărăşanu: *Istoricul chirurgiei româneşti*. Ed. Academiei RSR 1988
9. I. Juvara: *Aşa a fost. Amintirile unui chirurg*. Ed. Du Style, 1996
10. P. Miloşescu: 100 de ani de la moartea lui N. Turnescu. *Chirurgia*, 1991, 1, pp. 69-71
11. A. Popovici: In memoriam - Prof. Dr. M. Stăncescu. *Chirurgia*, 1996, 6, pp. 281-282
12. Al. Prişcu: *Conceptul de şcoală chirugicală*. Vol. „Rezumate" la Al XIX-lea Congres Naţional de Chirurgie, Bucureşti, mai 1998, pp. 17-21
13. V. Răzescu, M. Hulubescu: *Prof. Ion Juvara, dascăl şi promotor al chirurgiei româneşti*. Ed. Răzeşu, Piatra Neamţ, 1993
14. C. Romanescu: *Un secol de învăţământ medical superior la Iaşi. Facultatea de Medicină (1879-1948)*. Ed. IMF Iaşi, 1979
15. D. Setlacec: *Medicina românească - Medicină europeană (1856-1916)*, vol. I. Ed. Medicală, Bucureşti, 1995
16. D. Setlacec: *Medicina românească - Medicină europeană (1856-1916)*, vol. II. Ed. Humanitas, Bucureşti, 1998
17. D. Setlacec: Profesorul Thoma Ionescu în Vol. „Rezumate" la Al XIX-lea Congres Naţional de Chirurgie, Bucureşti, mai 1998, pg. 13-16

NOUTATE

ROPIVACAINA ÎN CHIRURGIA PEDIATRICĂ

Ropivacaina este un nou anestezic folosit în anestezia loco-regională, recent introdus în practică, la adulţi. Principalele sale caracteristici sunt: blocul motor mai puţin pregnant, cardiotoxicitatea redusă şi o durată a anesteziei similară cu a bupivacainei. În literatură, până în prezent, sunt puţine date referitoare la utilizarea ropivacainei la copii. Un grup de anestezişti din Genoa (Italia) şi Stockholm (Suedia) şi-au propus studierea comparativă a ropivacainei cu bupivacaina utilizate la copiii supuşi intervenţiilor chirurgicale în etajul subombilical al abdomenului. Studiul s-a desfăşurat dublu orb, la un lot de 40 pacienţi (subîmpărţit, randomizat în două subgrupuri de câte 20) având vârste cuprinse între 1 şi 9 ani, la care s-au practicat intervenţii chirurgicale minore, elective. După o anestezie generală superficială (light anaesthesia), copiilor din cele două grupuri li s-a practicat anestezie caudală cu bupivacaină 0,25%, respectiv ropivacainâ 0,2%. Dozele de anestezic administrate au fost aceleaşi: 2 mg/kg corp. Nici o diferenţă nu a fost pusă în evidenţă între cele două loturi în ceea ce priveşte datele demografice, alura ventriculară, tensiunea arterială, presiunea parţială a oxigenului în sângele arterial şi durata intervenţiei chirurgicale. Timpul de instalare a anesteziei a fost de 12 minute la primul lot şi 9 minute la lotul al doilea. Un număr de 10 copii din primul lot a primit paracetamol în primele 24 ore de la intervenţia chirurgicală pentru suplimentarea analgeziei, în timp ce la lotul al doilea doar la doi bolnavi a fost necesar acest lucru. Chiar şi în aceste condiţii, intervalul de timp scurs de la sfârşitul intervenţiei chirurgicale până la administrarea paracetamolului a fost superior la lotul al doilea (520 minute) faţă de primul lot (253 minute). Nu s-a înregistrat bloc motor rezidual sau alte efecte secundare la nici unul dintre cele două loturi. Autorii concluzionează că ropivacaina este un drog anestezic eficient şi sigur în anestezia loco-regională la copil, superior în multe privinţe bupivacainei. (G. Ivani, N. Mereto, E. Lampugnani et al., *Paediatric Anaesthesia*, 8: 127-129, 1998)

Valentin Munteanu

NOUTĂŢI

MORTALITATEA DUPĂ PRIMUL AN DE VIAŢĂ LA COPIII HIV-1 INFECTAŢI ŞI LA COPIII NEINFECTAŢI

Autorii au urmărit nivelele de mortalitate şi unii factori de risc la copiii din Malawi (Africa Subsaharianã) care au supravieţuit primului an de viaţă. Lotul de studiu a cuprins 702 copii şi a fost împărţit în trei grupe: un prim grup A cuprinzând copii HIV+, grupul B format din copii HIV–, născuţi din mame HIV + şi grupul C format din copii HIV–, născuţi din mame seronegative. Au fost urmăriţi la fiecare trei luni, până la 36 luni (împlinirea a 3 ani vârstă). În timpul urmăririi au decedat 83 de copii. Rata mortalităţii/1000 persoane/an de observaţie a fost în primul grup A de 39,3, în grupul B de 46,3 şi în grupul C de 35,7. Printre copiii HIV +, supravieţuirea la 24 de luni a fost de 70%, iar la 36 de luni de 55%. Nici unul dintre copiii cu imunosupresie severă (CD4 < 15%) nu a supravieţuit la 32 de luni. Cauzele majore de deces printre cei HIV+ (n = 52 copii) au fost deficitul ponderal sever şi infecţiile tractului respirator. Autorii studiului arată că, deşi aceşti copii au primit vaccinări conform schemei, mortalitatea a fost ridicată. Totuşi pentru copii HIV+ se consideră necesară o bună acoperire vaccinală. De asemenea, sunt necesare tratamentul susţinut al infecţiilor bacteriene comune, prevenţia specială (antibio- şi chimioprevenţia) a infecţiilor oportuniste. Dificultăţile constau în identificarea mamelor/copiilor HIV+ şi în monitorizarea statusului imunologic al copiilor. (Taha E.T., *J. Pediatr. Infect. Dis.*, 1999, 18, 8, 689-94)

Mihaela Grigoriu-Merchez

ASPERGILOZA PULMONARĂ ŞI INFECŢIA HIV

Autorii au realizat un studiu retrospectiv asupra perioadei 1987-1995 cuprinzând un număr de 420 de pacienţi cu SIDA declarată. *Aspergillus sp.* a fost izolat la 12 dintre aceştia. Aspergiloza este o complicaţie infecţioasă neobişnuită la bolnavii cu SIDA. Autorii au afirmat existenţa aspergilozei pulmonare la un pacient dacă la examenul CT toracic este prezent semnul haloului şi dacă sunt găsite consecutiv 2 culturi pozitive din lavajul bronho-alveolar. În trei cazuri, identificarea *Aspergillus sp.* a fost considerată o simplă colonizare. Simptomele comune au fost tusea şi febra. Examenul radiologic arată forme localizate/infiltrate, rotunde sau triunghiulare, noduli izolaţi sau multipli şi forme difuze (infiltrate alveolare, aspecte multinodulare, epanşament pleural). La CT este găsit semnul evocator – semnul haloului. Un nou test ELISA a detectat antigene aspergilare cu o sensibilitate şi specificitate care ar putea fi utile unui diagnostic precoce. Chiar în prezenţa tratamentului cu Amphotericin B şi/sau Itraconazole, evoluţia a fost gravă, spre exitus. Se apreciază că studiul de faţă evidenţiază beneficiile tri-terapiei antivirale actuale, autorii afirmând că nu au mai diagnosticat nici un caz de aspergiloză pulmonară la pacienţii cu SIDA după 1996. (Fleck E. et al., *Med. Mal. Infect.*, 1999, 29, 6, 401-06).

Mihaela Grigoriu-Merchez

UN PRIETEN ŞI UN IUBITOR AL IAŞULUI, PROFESORUL MATEI BALŞ (1905-1989)

Matei Balş, profesor de patologie infecţioasă la Facultatea de Medicină din Bucureşti şi pasionat microbiolog, venea cu plăcere la Iaşi cu ocazia fiecărei manifestări ştiinţifice a catedrelor de Patologie infecţioasă şi de Microbiologie.

Cu adevărat intelectual, cu tradiţie, profesorul Matei Balş, era şi un gânditor, un mare gânditor, un fin observator şi interpret al evenimentelor medicale şi culturale, în general.

Paginile care urmează au fost scrise de el înainte de 1989, atunci când, unele gânduri, era prudent să rămână doar gânduri şi sunt mai valabile azi ca oricând.

Bucureşti, 17 sept. 1986

Mult stimată D-nă Profesor, am primit programul şedinţei festive de la Spitalul Izolarea de la Iaşi, dar, după cum am comunicat şi D-nei Prof. Vâţă nu voi lua parte din motive de sănătate şi, fiindcă, în ultimul timp, mi-am schimbat părerea despre evoluţia ştiinţei şi aplicarea ei.

*În privinţa rolului efectiv, practic, al laboratorului în diagnosticul şi tratamentul infecţiilor, acum în 1986, el este din ce în ce mai mult tributarul nivelului şi înzestrării spitalului respectiv. Din câte am văzut şi citit se cam aplică zicala latină: „**Quod licet jovi, non licet**", celor săraci! Anul trecut am început să-mi schimb părerile asupra efectelor progreselor înregistrate în ştiinţă şi medicină şi acuma am ajuns la un fel de **mărturisire** ce aş putea s-o rezum în următoarele :*

- *timp de peste 60 de ani, în calitatea mea de medic şi naturalist amator, am urmărit cu entuziasm, pasiune si admiraţie (în măsura posibilităţilor mele) progresele uriaşe şi în dezvoltare exponenţială, ale ştiinţei şi tehnicii în general şi ale medicinei în particular.*

Acuma însă, în ultimii ani, mi-am schimbat părerile şi nu mă mai pot interesa aceste progrese şi iată câteva motive ce se accentuează din ce în ce mai rapid în ţările capitaliste :

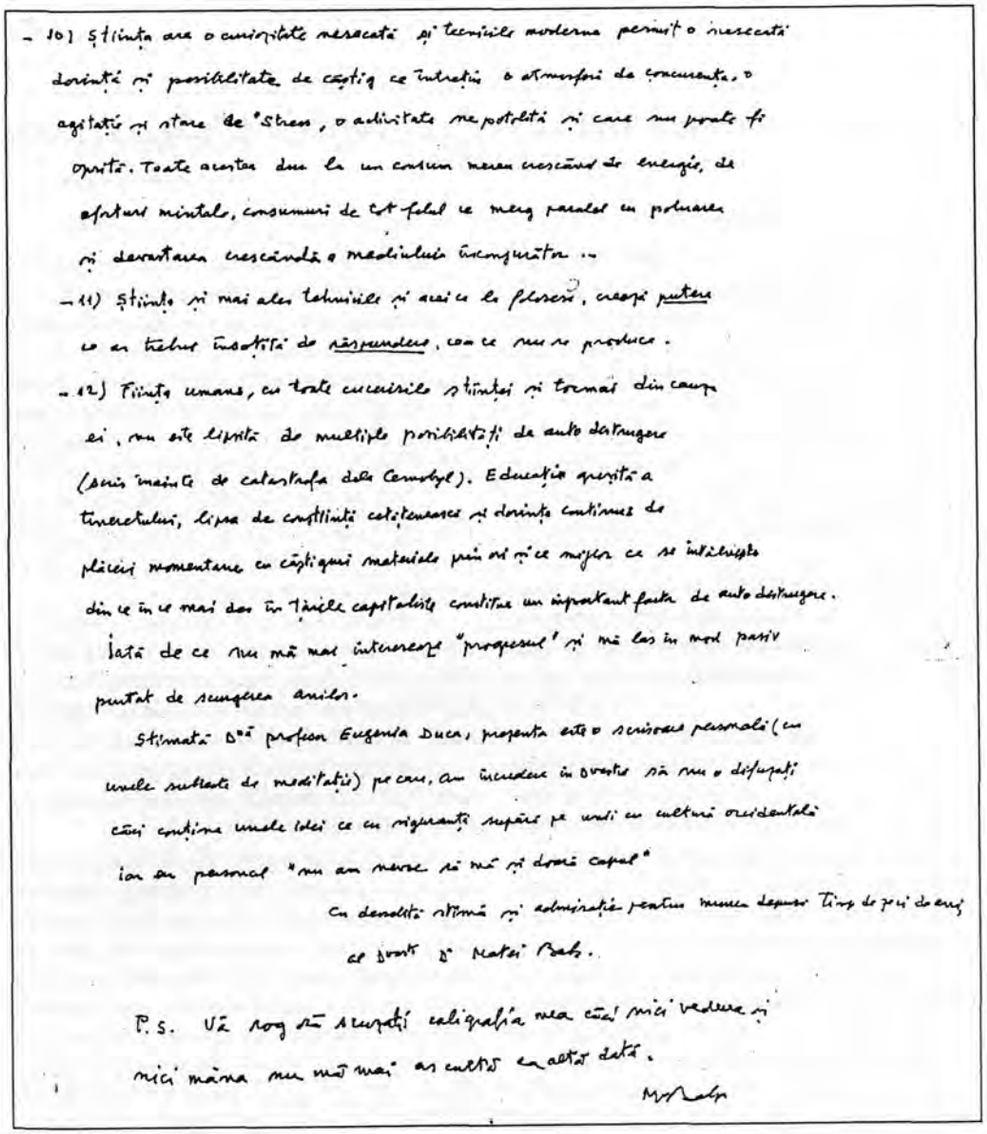
*1. Nu mai pot **urmări, pricepe** şi mai ales **influenţa** aceste progrese care, după părerea mea (şi nu sunt singurul), au şi numeroase aspecte negative.*

*2. Dezvoltarea exponenţială, „monstruoasă" a ştiinţei şi tehnicii explorează numai din punct de vedere fizico-chimico-matematic lumea, de la infinitul mic la infinitul mare, depărtându-se mereu de **viaţa omului**.*

*3. Ştiinţa şi tehnologia nu are Etică, este total lipsită de **morală**, neavând noţiunea de bine şi de rău.*

4. Mai toate cuceririle ştiinţei şi aplicările ei sunt ambigue, echivoce, îmbinând în mod indisociabil efectele bune imediate cu efectele rele concomitente sau care se evidenţiază ulterior. Este imposibil să se facă un bilanţ între aspectele bune şi cele rele care pot influenţa specia umană acuma sau în viitor. Graţie cuceririlor ştiinţei, se poate spune că „niciodată omul nu a fost atât de sănătos ca acuma", dar şi „niciodată specia umana nu a fost aşa de compromisă ca acuma!"

5. Progresele ştiinţei, şi mai ales aplicările ei, sunt des contrarii legilor fundamentale ale biologiei (evoluţie, adaptare ecologică, selecţie naturală). Ele perturbă, des ireversibil, Ecologia la toate nivelele de la micro la macrosisteme, în lumea fizică, chimică şi biologică înconjurătoare.



- 10) Știința are o curiozitate nesecată și tehnicile moderne permit o inesecată dorință și posibilitate de câștig ce întreține o atmosferă de concurență, o agitație și stare de "Stress", o activitate nepotolită și care nu poate fi oprită. Toate acestea duc la un consum mereu crescând de energie, de eforturi mintale, consumuri de tot felul ce merg paralel cu poluarea și devastarea crescândă a mediului înconjurător...
- 11) Știința și mai ales tehnicile și acei ce le folosesc, creează putere ce ar trebui însoțită de răspundere, ceea ce nu se produce.
- 12) Ființa umană, cu toate cuceririle științei și tocmai din cauza ei, nu este lipsită de multiple posibilități de autodistrugere (scris înainte de catastrofa de la Cernobâl). Educație greșită a tineretului, lipsa de conștiință cetățenească și dorința continuă de plăceri momentane cu câștiguri materiale prin orice mijloc ce se întâlnește din ce în ce mai des în țările capitaliste constituie un important factor de autodistrugere.

Iată de ce nu mă mai interesează "progresul" și mă las în mod pasiv pradă de sfârșitul anilor.

Stimată D-nă profesor Eugenia Duca, prezenta este o scrisoare personală (cu unele subiecte de meditație) pe care, am încredere în D-voastră să nu o difuzați căci conține unele idei ce ar nemulțumi pe unii cu culturi occidentală ion ar personal "nu am nevoie și nici doresc capul"

Cu deosebită stimă și admirație pentru munca depusă Timp de ani și ani de ani de către D-nă Matei Balș.

P.S. Vă rog să scuzați caligrafia mea căci nici vederea și nici mâna nu mă mai ajută ca altă dată.

Foto 1. Facsimil.

6. Progresele ştiinţei medicale asigură o selecţie nefavorabilă speciei umane prin creşterea proporţională (mai ales în ţările zise avansate) a deficienţilor fizici, mintali şi morali.

7. Actuala „civilizaţie" din unele ţări din apus influenţează indirect creşterea rapidă a semnelor de decădere şi degenerescenţa fizică şi morală a populaţiilor din marile oraşe industrializate prin supraaglomeraţie urbană, creşterea nemulţumirilor, a agresivităţii, acţiuni antisociale, criminalitate, refuz de a face ceva util, şomaj, homosexualitate etc.

Foto 2. Mai 1984; Profesorul Matei Balş în discuţie cu D-na Profesor Alla Vâţă.

Foto 3. Mai 1984; Profesorul Matei Balş, în timpul unei expuneri ştiinţifice în compania Profesorului Mihai Duca.

8. Graţie aplicărilor ştiinţei, se permite, prin multiple mijloace de informare (presă, propagandă, filme, TV, etc.) răspândirea de noţiuni şi păreri unilaterale, tendenţioase, care sunt luate drept adevăruri, făcând inutilă gândirea proprie, nevoia de judecată personală, suprimând la mulţi din masa medie a oamenilor individualitatea.

9. Ştiinţa nu ţine seama, pentru om, de legătura indisociabilă dintre materie şi suflet. Sufletul este o noţiune abstractă, imaterială, mai degrabă filosofico-funcţională. El este legat de materia sistemului nervos central, precum şi de viaţa omului, de materia umană în metabolism (adică vie). Sufletul influenţează comportamentul omului prin intermediul unor mecanisme fizico-chimice. El se manifestă în multe feluri, prin nevoia de linişte, afecţiune, milă, nevoia de a crea arta şi altele, dar şi prin unele aspecte negative, asuprire şi dominaţie a celor puternici faţă de cei slabi, etc.

Sufletul se manifestă la toate popoarele, din toate timpurile, prin nevoia de a avea credinţe în sensul cel mai larg al cuvântului, adică de a admite „a priori" lucruri şi idei drept adevăruri de necontestat, fără a le putea dovedi ştiinţific-experimental. Credinţele se pot referi la multe lucruri, la idei filosofice, păreri ştiinţifice, idei sociale, religii, etc. Religiile constau din credinţa în unele divinităţi cărora li se consacră un cult, dar care mai ales sunt legate de unele reguli şi precepte morale (des nerespectate). Curentele de idei, doctrinele, printre care si religiile se pot transmite de la om la om, influenţând foarte adesea masele, mult mai mult decât faptele reale dovedite ştiinţific.

Sufletul se manifestă şi prin speranţa şi optimismul nemotivat obiectiv.

10. Ştiinţa are o curiozitate nesecată şi tehnicile moderne permit o nesecată dorinţa şi posibilitate de câştig ce întreţin o atmosferă de concurenţă, agitaţie şi stare de stress, o activitate nepotolită şi care nu poate fi oprită. Toate acestea duc la un consum mereu crescut de energie, de eforturi mintale, consumuri de tot felul ce merg paralel cu poluarea şi devastarea crescândă a mediului înconjurător...

11. Ştiinţa şi mai ales tehnicile şi acei ce le folosesc, creează putere ce ar trebui însoţită de răspundere, ceea ce nu se produce.

12. Fiinţa umană, cu toate cuceririle ştiinţei şi tocmai din cauza ei, nu este lipsită de multiple posibilităţi de autodistrugere (scris înainte de catastrofa de la Cernobâl).

Educaţia greşită a tineretului, lipsa de conştiinţă cetăţenească şi dorinţa continuă de plăceri momentane cu câştiguri materiale prin orişice mijloc ce se întâlneşte din ce în ce mai des în ţările capitaliste constituie un important factor de autodistrugere.

Iată de ce nu mă mai interesează „progresul" şi mă las în mod pasiv purtat de scurgerea anilor.

Stimată D-na profesor Eugenia Duca, prezenta este o scrisoare personală (cu unele subiecte de meditaţie) pe care, am încredere în D-voastră să nu o difuzaţi, căci conţine unele idei ce, cu siguranţă, supăra pe unii cu cultură accidentală, iar eu personal „nu am nevoie să mă şi doară capul".

Cu deosebită stimă şi admiraţie pentru munca depusă timp de zeci de ani,
Al D-voastră Dr. Matei Balş

P.S. Vă rog să scuzaţi caligrafia mea, căci nici vederea şi nici mâna nu mă mai ascultă ca altă dată.

Am respectat dorinţa profesorului dar, trecerea sa în nefiinţă ca şi conjunctura actuală, mă dezleagă de acest angajament asumat, şi fac cunoscut acest, al său, „testament" filosofic.

Prof. Dr. Eugenia Duca

NOUTATE

HOMOCISTEINA ŞI BOLILE CARDIOVASCULARE

Bolile cardiovasculare reprezintă o cauză majoră de mortalitate în majoritatea ţărilor dezvoltate. Factorii de risc major precum dieta bogată în grăsimi, fumatul de ţigarete şi valorile ridicate ale tensiunii arteriale au fost stabiliţi de mulţi ani. Recent, creşterea homocisteinei plasmatice a fost puternic asociată cu boala cardiovasculară. La copii nivelele mult crescute ale homocisteinei datorate unor defecte genetice duc la boală aterotrombotică prematură. Creşteri medii ale homocisteinei plasmatice pot apare în populaţie într-o mare proporţie, îndeosebi când aportul de acid folic este suboptimal. O metaanaliză recentă a analizat asocierea dintre hiperhomocisteinemia moderată şi boala vasculară. La valori ale homocisteinei plasmatice de peste 5μmol/l, odds ratio a fost de 1,3 pentru studiile prospective, 1,6 pentru studiile caz-control. O multitudine de mecanisme pot duce la creşterea nivelelor homocisteinei şi anume : disfuncţia endotelială, activarea plachetară, efectele coagulării, stimularea proliferării celulelor musculare netede vasculare şi oxidarea lipoproteinelor cu densitate joasă. Există interacţiuni între nivelele plasmatice ale homocisteinei şi unii factori de risc ca: fumatul, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia. Terapia de reducere a nivelelor plasmatice a homocisteinei poate reduce riscul cardiovascular. Cea mai eficace terapie este acidul folic a cărei suplimentare zilnică cu 0,5-5 mg poate reduce nivelele homocisteinei cu 25%. In prezent sunt în curs de desfăşurare şapte trialuri care vor decide dacă terapia cu folaţi reduce riscul cardiovascular. (Graham I.M., *Europ. Cardiol.*, 1999, IV, 38)

F. Mitu

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI - IAŞI
MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA APRILIE - MAI 2000

LUNA APRILIE

1. SECŢIA RADIOLOGIE (19 aprilie)

a) Epidemiologia şi etiopatogenia cancerului vezical. Referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Cătălina Ciolpan

2. SECŢIA PEDIATRIE (20 aprilie)

a) Clinica V-a - Purpură trombocitopenică idiopatică. Alergie la proteinele laptelui de vacă. Distrofie gr. II. HIV (+)
b) Clinica II - Mucoviscidoză - formă bronhopulmonară
c) Clinica I - Sindrom Turner

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (21 aprilie)

a) Dificultăţi în diagnosticul infarctului miocardic în urgenţă. Referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Cipriana Cimpoieşu
b) Mecanisme neuroumorale în insuficienţa cardiacă cronică. Referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Liliana Chicoş
c) Aspecte medicale ale vieţii şi morţii lui Isus
Dr. Laura Ciobanu
d) Norvasc în tratamentul cardiopatiei ischemice
Dr. R. Gherman - reprezentant medical firma Pfizer

4. SECŢIA CHIRURGIE (27 aprilie)

a) Splina patologică. Indicaţii relative şi absolute de splenectomie
Dr. Cristina Fumică
b) Eventraţiile după chirurgia laparoscopică
Dr. V. Filip, Prof. Dr. C. Pleşa, Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Dr. C. Bradea, Dr. R. Moldoveanu
c) Reconstrucţie după faringo-laringo-esofagectomie totală pentru cancer de hipofaringe şi esofag cervical
Prof. Dr. Cr. Dragomir, Conf. Dr. C. Diaconu, Dr. V. Scripcariu, Dr. R. Dănilă, Prof. Dr. V. Costinescu, Dr. Gina Stegaru, Dr. Irina Achim

5. SECŢIA PEDIATRIE (27 aprilie)

a) Infecţia respiratorie recidivantă - referat general
Prof. Dr. Stela Goţia
b) LUIVAC - lizat bacterian cu administrare orală, pentru profilaxia şi tratamentul infecţiilor respiratorii recurente (IRR)
c) INDERM - soluţie de Eritromicină 1% pentru terapia acneei vulgare, singura soluţie de eritromicină, de uz extern de pe piaţa românească
Prof. Dr. Stela Goţia, Dr. I. Prisecariu
d) Valoarea ecocardiografiei pentru evidenţierea tulburărilor cardiace din insuficienţa renală cronică la copil
Prof. Dr. A.G. Dimitriu, Dr. N. Nistor, Conf. Dr. O. Brumaru, Dr. Tania Condurache, Dr. Mihaela Munteanu
e) Anomalie congenitală complexă a sistemului venos. Prezentare de caz
Prof. Dr. O. Brumaru, Dr. Mihaela Munteanu, Dr. R. Russu

LUNA MAI

1. **SECŢIA PEDIATRIE** (18 mai)

a) Clinica 1 Pediatrie: "Probleme de diagnostic într-un caz de hemartroză"
b) Clinica IV Pediatrie: "LES + Tuberculoză pleuro-pericardică"
c) Clinica II Pediatrie: "Infecţia cronică cu virus hepatitic C si B (Aplazie medulară)"

2. **SECŢIA FARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE, ALGEZIOLOGIE** (18-20 mai)
Al IV-lea Simpozion Naţional al ARSD Ziua Medicamentului - Ediţia a IX-a

3. **SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (19 mai)

a) Nutriţia - ştiinţă cu implicaţii deosebite în starea de sănătate a omului modern
Prof. Dr. Viorica Gavăt
b) Trecut, prezent şi prognoze în epidemiologia parotiditei epidemiologice - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Lidia Melinte

4. **SECŢIA PEDIATRIE** (25 mai)

a) Actualităţi în refluxul gastro-esofagian la copil - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. M. Burlacu,
b) Chist de duplicaţie digestivă. Consideraţii clinice pe marginea unui caz
Dr. Cristma Jităreanu, Prof. Dr. A.G. Dimitriu, Dr. G. Aprodu, Dr. Elena Maxim, Dr. Violeta Streangă
c) Aspecte etiologice şi clinico-evolutive în pericarditele acute la copil. Valoarea examenului ecocardiografic
Prof. Dr. A.G. Dimitriu, Dr. Violeta Streangă, Prof. Dr. O. Brumaru, Dr. F. Cristogel, Dr. Liliana Varlam, Dr. Cristina Jităreanu, Dr. N. Nistor, Conf. Dr. C. Iordache, Dr. Tania Condurache, Dr. Georgiana Russu, Dr. Al. Vlad

5. **SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (26 mai)
SIMPOZION: "Trecut prezent şi perspective în epidemiologia poliomelitei"

a) Concept, mijloace şi perspective în eradicarea unor boli transmisibile
Prof. Dr. A. Ivan, Conf. Dr. Doina Azoicăi
b) Evoluţia naturală a poliomelitei în România şi Moldova în etapa de preeradicare
Dr. Angela Romaniuc, Dr. Anca Nistor, Dr. Mariana Dumbravă, Dr. Raluca Mihaela Filimon
c) Progrese şi limite în vaccinoprevenţia poliomelitei
Conf. Dr. Doina Azoicăi, Dr. Maria Bîrhală, Dr. Alina Mihaela Manole, Dr. Mihaela Grigoriu Merchez
d) Eficienţa supravegherii epidemiologice în etapa de eradicare a poliomelitei în Judeţul Iaşi

PROF. DR. MIREA CHIFAN

(1926 - 2000)

La 7 aprilie 2000 s-a stins din viaţă Profesorul Mirea Chifan, unul dintre cei mai renumiţi chirurgi ai ţării, căruia toţi cei care l-am cunoscut îi vom păstra o neştearsă amintire.

Plecat dintre noi în pragul primăverii, aşa cum tot primăvara venise pe lume, pe 28 martie 1926, la Stănileştii Huşilor, acolo unde Dimitrie Cantemir visa la renaşterea şi reînălţarea Moldovei, profesorul Mirea Chifan a purtat toată viaţa primăvara în suflet.

A absolvit Liceul „Cuza Vodă" din Huşi în anul 1945 şi Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi, cu diplomă de merit, în anul 1953. A lucrat în Laboratorul de Anatomie şi în sala de operaţie cu marii profesori I. Iancu şi Vl. Buţureanu, pe care i-a moştenit continuându-le activitatea cu devotament pentru bolnavi, pentru clinică, pentru Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi, care poate prea târziu i-a recunoscut meritele.

Şi-a început activitatea didactică încă din 1947 ca aspirant la Institutul de Anatomie. Cariera sa a urmat toate treptele ierarhice profesionale şi didactice, prin examene şi concursuri ajungând pe rând specialist şi medic primar, asistent (1956), şef de lucrări (1972), conferenţiar (1990), profesor, şef de clinică chirurgicală (1993) şi profesor consultant la Clinica I-a Chirurgie a Universităţii de Medicină şi Farmacie Iaşi.

A obţinut titlul de Doctor în medicină în anul 1961 cu lucrarea „Tratamentul chirurgical al supuraţiilor pulmonare", prima de acest fel în domeniu, foarte apreciată pentru conţinutul său. A condus 30 de ani Cercul Ştiinţific Studenţesc al Clinicii I-a unde a îndrumat nenumărate lucrări de diplomă ale absolvenţilor. A coordonat de asemenea, multe teze de doctorat.

Preocupat de activitatea didactică, universitară şi postuniversitară, a contribuit la apariţia a numeroase cursuri: 3 cursuri de anatomie împreună cu Prof. I. Iancu, 5 volume de anatomie topografică şi medicină operatorie împreună cu Prof. Gh. Adomnicăi şi 3 volume de chirurgie împreună cu Prof. C. Lazăr.

Activitatea ştiinţifică a valorificat bogata experienţă a unui mare chirurg, care l-a egalat ca număr de operaţii pe Prof. Gh. Chipail. A publicat peste 170 lucrări ştiinţifice şi a avut peste 350 lucrări comunicate. Participa constant la şedinţele Societăţii de Chirurgie, la conferinţele, consfătuirile şi congresele din ţară şi a participat la numeroase congrese internaţionale. Domeniile de cercetare abordate în numeroasele sale publicaţii şi comunicări au fost multiple: patologie chirurgicală digestivă, toracică, esofagiană, tiroidiană, probleme de traumatologie, morfologie normală şi patologică, chirurgie

experimentală. În cercetarea ştiinţifică a dovedit întotdeauna un fin spirit de observaţie, spirit critic şi probitate profesională

Timp de peste patruzeci de ani la masa de operaţie, salvând zeci de mii de suflete de la alunecarea lor inevitabilă în neant, a fost măsura unui ideal şi, în acelaşi timp, idealul întruchipat care ne pune la îndemână etalonul şi, deopotrivă, curajul de a urma drumul pe care Domnia Sa şi alţi înaintaşi ni l-au deschis. Ajunsese la un nivel de pregătire superior, acumulase o bogată experienţă chirurgicală atât în probleme de diagnostic, cât şi în stabilirea indicaţiilor de tratament şi a tehnicii chirurgicale. Calităţile deosebite de chirurg ale Profesorului Mirea Chifan, discernământul clinic bazat pe un examen minuţios al pacientului, acurateţea tehnicilor aplicate, procentul redus de morbiditate şi mortalitate postoperatorie al intervenţiilor sale au făcut din persoana sa un chirurg talentat şi apreciat.

Înzestrat cu energie şi talent, a contribuit la formarea unei şcoli chirurgicale în Clinica I-a Chirurgie, confundându-se, timp de aproape 40 de ani, cu acest serviciu. Nu ne putem gândi la Domnia-Sa decât ca la o viaţă jertfită pe altarul chirurgiei, ca la o viaţă care se confundă cu o activitate chirurgicală neîntreruptă timp de atâtea decenii, ca la o viaţă care s-a alimentat continuu din miile de alte vieţi pe care nu le-a lăsat să se piardă.

Cu tenacitate şi îndemânare, cu o putere de muncă invidiată şi de mai tinerii săi colaboratori, Profesorul Mirea Chifan a ştiut, în tăcere şi cu o nobilă modestie, să-şi atragă admiraţia şi respectul colegilor, dragostea pacienţilor, sentimente pe care le-a luat cu dumnealui pentru totdeauna în lumea de dincolo. Ca şi aura ce înconjoară figurile sfinţilor din icoane, personalitatea ce şi-a creat-o îi va însoţi mereu numele în memoria noastră, tot aşa cum atunci când trăia te simţeai onorat de a spune că ai avut nepreţuitul prilej de ai fi stat o vreme în preajmă.

Dăruit parcă de Dumnezeu pentru a alunga suferinţa celor bolnavi, Profesorul Mirea Chifan a ştiut întreaga viaţă să-şi folosească harul şi şi-a urmat demn destinul, nu întotdeauna lipsit de piedici, dar reuşind întotdeauna să învingă obstacolele.

Sunt nenumăraţi cei cărora Profesorul Mirea Chifan le-a pus bisturiul în mână. Sunt nenumăraţi cei care-i datorează viaţa. Acolo, departe, de unde poate continuă să ne surâdă cu dragoste părintească, Profesorul nostru drag nu va fi singur niciodată, căci îl va urma amintirea tuturor acestor oameni care-i datorează recunoştinţă.. Ştia să spulbere orgoliile şi se înălţa de fiecare dată, senin şi cu o uşurinţă nebănuită de parcă nu s-ar fi născut pe pământ. Cei ce i-am fost discipoli simţim că lipseşte un bisturiu, un bisturiu de aur şi ne încurajăm să credem că poate a fost chemat să opereze un înger.

Profesorul Mirea Chifan a fost un familist convins. Şi-a iubit soţia, o distinsă pediatră, şi copilul, un talentat cecetător şi apoi şi-a revărsat dragostea asupra nepoţilor lui dragi. S-a despărţit de nepoţi cu regretul că nu le poate urmări evoluţia.

Ca unic omagiu mă simt dator să recunosc că m-am născut chirurg în uluitoarea crisalidă, ţesută din fibre de aur a fiinţei şi spiritului său. Nu mai poate trăi, dar îi putem retrăi şi îi vom retrăi distinsa sa personalitate în memorie îmbogăţindu-ne cu măreţie şi adevăr.

Eugen Târcoveanu

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece una din cauzele principale ale întârzierii apariţiei revistei este depunerea unor articole care necesită revizuiri extrem de laborioase. În consecinţă, suntem nevoiţi să comunicăm că nu se primesc articole în care nu se respectă în totalitate aceste instrucţiuni.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi: lucrări originale (6 pagini); referate generale (8 pagini); cazuri clinice (4 pagini); editoriale, note (3 pagini); recenzii etc.(1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale, Sediul S.M.N. Iaşi (B^{dul} Independenţei nr. 16). Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Calitatea lucrărilor este apreciată de cel puţin 2-3 referenţi, specialişti în domeniu.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel:

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE
DISCUŢII ŞI CONCLUZII
BIBLIOGRAFIE

scrise cu capitale, bold, necentrate
caractere de 10 pts

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând*, *bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos:

Rezumatul:

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include: * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

ILUSTRAŢIILE

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Ele vor fi pe pagină separată, la sfârşitul lucrării, cu borderou de însoţire.

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate;
- fotografii scanate (cu extensia TIF) şi prelucrate ulterior pe calculator, introduse în text;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text.

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III	capitale, 10 pts
Date analitice comparative	bold, de rând, 10 pts

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Revistă:

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal. Lett.*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte:

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, Gooding K.M., Kirkland J.J., eds., Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte:

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in *Handbook of Endocrine Research Techniques*, C.G. Scanes, edit., Academic Press, Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe disketă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel.: (032) 230323; Fax: (032) 230485